



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Josip Biočić

UČINAK PREGABALINA U SPRJEČAVANJU AKUTNE POSTOPERATIVNE BOLI KOD ORALNOKIRURŠKIH ZAHVATA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2015.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Josip Biočić

**UČINAK PREGABALINA U
SPRJEČAVANJU AKUTNE
POSTOPERATIVNE BOLI KOD
ORALNOKIRURŠKIH ZAHVATA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Prof.dr.sc. Darko Macan

Zagreb, 2015.



University of Zagreb

School of Dental Medicine

Josip Biočić

EFFICACY OF PREGABALIN IN PREVENTION OF ORAL SURGERY ACUTE POSTOPERATIVE PAIN

DOCTORAL THESIS

Supervisor:

Professor Darko Macan, PhD, DMD

Zagreb, 2015.

Zahvaljujem se svojem mentoru prof.dr.sc. Darku Macanu na nesebičnoj potpori i savjetima.

Zahvaljujem i svojoj obitelji, supruzi Adriani na razumijevanju i odricanju radi mog uspjeha i napretka jer to pripada i njoj, kćeri Teni kojoj sam uskratio dio vremena te roditeljima i braći koji su uvijek uz mene.

SAŽETAK

Akutna postoperativna bol je u svakodnevnoj praksi i dalje u oko polovice kirurških bolesnika neadekvatno liječena. Uz standardizirani koncept multimodalne analgezije sve više se dolazi do otkrića novih analgetika i analgetskih adjuvantnih sredstava u liječenju akutne postoperativne boli. Svrha ovog istraživanja bila je istražiti učinak jednokratne preoperativne doze pregabalina od 150 mg u sprječavanju akutne postoperativne boli nakon oralnokirurških zahvata i kvantificirati potrebu za dodatnim postoperativnim analgetikom.

Proveli smo prospektivno, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano istraživanje. U placebo skupini bilo je 36 pacijenata, dok je u skupini koja je primila jednokratnu dozu pregabalina od 150 mg uključeno 35 pacijenta. Svi su pacijenti bili u dobnoj skupini od 18 do 60 godina starosti te pripadali skupini ASA I ili ASA II. Oralnokirurški zahvati izvršeni su u općoj endotrahealnoj anesteziji po standardiziranom anesteziološkom postupku. Intenzitet postoperativne boli mjerio se upotrebom vizualne analogne skale (VAS) u vremenskim razmacima 2, 6, 12 i 24 sata nakon zahvata. Također se evidentirala potreba za dodatnim postoperativnim analgetikom, brojem i vremenom uzimanja istoga. Statistička analiza učinjena je Hi-kvadrat testom i Mann-Whitney U testom te rezultati prikazani tablično i grafički.

Utvrđeno je da je medijan na vizualno analognoj skali (VAS) u placebo skupini iznosio 3,50 dva sata, odnosno 0,00 šest sati postoperativno. U pregabalinskoj skupini te su vrijednosti bile 1,00 dva i šest sati nakon zahvata što je statistički značajna razlika u odnosu na placebo skupinu. Također je ustanovljeno da je 77,8 % bolesnika u placebo skupini zatražilo najmanje jedanput postoperativni analgetik dok je u pregabalinskoj skupini taj iznos bio 54,3 %. U placebo skupini primijećeno je dvostruko više nuspojava, od čega su najčešće bile vrtoglavica i pospanost.

Istraživanje je pokazalo da je 150 mg preoperativnog pregabalina učinkovito u sprječavanju akutne postoperativne boli nakon oralnokirurških zahvata te da je kod bolesnika koji su primili aktivnu supstancu smanjena potreba za uzimanjem dodatnog postoperativnog analgetika. Također se pokazalo je upola manje nuspojava primijećeno kod pacijenata koji su primili pregabalin. S obzirom na to da statistička razlika rezultata između dvije skupine prestaje 6 sati nakon zahvata valjalo bi razmotriti novo istraživanje o učinkovitosti i sigurnosti veće doze pregabalina.

SUMMARY

EFFICACY OF PREGABALIN IN PREVENTION OF ORAL SURGERY ACUTE POSTOPERATIVE PAIN

Introduction: In an everyday practice, acute postoperative pain remains inadequately treated in about 50% of oral surgery patients. Despite the implementation of multimodal analgesic concept about 25 years ago, there are still new analgesics and analgesic adjuvants that may show more promising results in the prevention and attenuation of acute postoperative pain. Pregabalin was introduced in 2004 as a successor of gabapentin. It has been proven to have anxiolytic, antiepileptic and analgesic properties. Moreover, it has been shown that pregabalin reduces acute postoperative pain in different surgical models as well as the need for rescue postoperative analgesics. There are still no conclusions or guidelines about the initial and postoperative dosing regimen for pregabalin in the perioperative period.

Aims of the research: We attempted to prove that pregabalin is able to prevent, or at least minimize, the acute postoperative pain after oral surgery treatment. Also, we believe that it reduces the need for a rescue postoperative analgesic. Furthermore, we aimed to investigate whether there would be a reduction in frequency of postoperative side effects.

Patients and methods: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study was designed. One group of 35 patients was given a single preoperative 150mg dose of pregabalin one hour before oral surgery treatment. The other group consisted of 36 patients that were given a placebo. All patients denominated as ASA (American Society of Anesthesiologists) I or ASA II were 18 to 60 years old. The oral surgery treatment was performed under general anaesthesia standardized protocol. The intensity of postoperative pain was measured by the visual analogue scale (VAS) 2, 6, 12 and 24 hours after surgery. When there was a need for rescue postoperative analgesic, number and time of the given analgesic was registered. The statistical analysis was done using the Hi-square and Mann-Whitney U tests and the data were shown in tables and graphically.

Results: Significant differences in VAS values were observed at the first reading, i.e. 2 hours postoperatively. The median in the placebo group was 3.5 (IQR (Interquartile Range): 1.25-5.00), whereas 1.00 in the placebo group (IQR: 0.00-3.00), $P=0.005$. The number of rescue

analgesics (when observed quantitatively) and the time when a postoperative analgesic was necessary also showed significant differences. In the investigated group, patients called for the rescue analgesic significantly later (median 3.00 (IQR: 0.50-9.00) than in the control group (median 1.00 (0.50-2.00), $P=0.019$). Despite the identical median values, when observing the number of postoperatively taken analgesics, it was shown that the interquartile range (IQR) was greater in the control group. This indicates that the patients in the control group requested more rescue analgesics ($P=0.029$). The incidence of side effects was 5.6 % and 2.9 % in the control and investigated group respectively. The most common side effect was dizziness.

Conclusion: This study confirmed the hypothesis that pregabalin would, in the aforementioned dosage, reduce acute postoperative pain, with a statistically significant difference, compared to placebo in the early postoperative period. Furthermore, the same dose of pregabalin decreased the patients' need for additional postoperative analgesic. In this dosage, pregabalin seems to be a safe treatment option, since only one side effect was observed in the trial.

Key words: pregabalin, analgesia, postoperative pain, oral surgery

Ključne riječi: pregabalin, analgezija, postoperativna bol, oralna kirurgija

Istraživanje i rad su izrađeni u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta, KB Dubrava, Zagreb

Lektorica hrvatskog jezika: Jelena Jurić, profesorica hrvatskog jezika

Lektor engleskog jezika: Dragan Salarić, profesor engleskog i talijanskog jezika

Rad sadrži: 76 stranica

16 slika

4 tablice

CD

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Bol - definicija i podjela	3
1.2. Neurobiologija i neuroanatomija boli	5
1.3. Cijeli mozak kao centar za bol	7
1.4. Procjene i mjerenje boli	9
1.5. Liječenje akutne postoperativne boli	13
1.5.1. Važnost primjerenog liječenja akutne postoperacijske boli.....	13
1.5.2. Multimodalna (balansirana) analgezija	14
1.5.3. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)	16
1.5.4. Paracetamol	17
1.5.5. Opioidni analgetici	17
1.5.6. Fentanyl.....	19
1.5.7. Nuspojave opioidnih analgetika.....	20
1.5.8. Lokalna anestezija.....	20
1.5.9. Deksametazon	22
1.5.10. Adjuvantna analgetska sredstva	23
1.6. Pregabalin u dosadašnjim istraživanjima i liječenju boli	24
2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	29
3. ISPITANICI I METODE.....	31
3.1. Ispitanici i metode	32
3.2. Statističke metode.....	34
4. REZULTATI.....	35
5. RASPRAVA	48
6. ZAKLJUČCI.....	58
7. LITERATURA	60
8. PRILOZI	69
9. ŽIVOTOPIS	72

1. UVOD

U posljednje vrijeme postignut je znatan napredak u području smanjenja postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. S obzirom na to da su kirurški zahvati i anestezija, kako opća tako i lokalna, postali sigurniji, sve veći naglasak stavlja se na poboljšanje sekundarnih parametara u koje spada i postoperativna bol. Ona ne prestaje biti temom istraživanja u svakodnevnoj medicinskoj praksi. Osim toga, svakako je jedan od glavnih ciljeva operativnog liječenja pacijenata svesti postoperativnu bol na najmanju moguću razinu, a po mogućnosti je i u potpunosti eliminirati. Smatra se da je bol neadekvatno tretirana u polovici svih kirurških zahvata¹. Osim samog nezadovoljstva pacijenata, neadekvatna kontrola i liječenje postoperativne boli udruženi su s povećanim otpuštanjem citokina i medijatora akutne faze, povišenom razinom hormona stresa, aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sustava, poremećajem koagulacije i promijenjenim imunološkim odgovorom². Brojni neurofiziološki i neurokemijski mehanizmi su prisutni kod postoperativne boli uključujući periferne živce i centralnu senzitivizaciju. Napredak u razumijevanju postoperativne boli sugerira da je moguće spriječiti ili ublažiti povećanu podražljivost (*hyperexcitability*) centralnih neurona koja inače pridonosi povećanju postoperativne boli^{3,4}.

Ne tako davno, uz već uvriježenu i široko primjenjivanu metodu multimodalne analgezije, primijetilo se da osim standardnih analgetskih lijekova određene supstance, među njima i pregabalin, u perioperativnom periodu mogu biti efikasne u sprječavanju postoperativne nocicepcijske boli kod različitih operativnih zahvata.

Trenutni koncept multimodalne postoperativne analgezije odnosi se na kombinaciju opioida, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili paracetamola, ketamina u malim dozama, i perioperativnu primjenu lokalnih anestetika. Taj koncept također uključuje i traženje rješenja za što manjom učestalošću nuspojava vezanih za upotrebom svakog pojedinog analgetika u manjoj dozi. Primjena opioida može biti ograničena zbog neželjenih učinaka, poput mučnine, povraćanja, prekomjerne sedacije, svrbeži te urinarne retencije. Upotrebu nesteroidnih protuupalnih lijekova prati oštećenje sluznice gastrointestinalnog trakta, moguća krvarenja, bubrežna toksičnost, alergijske reakcije i zatajenje srca. Selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2 imaju protrombotičke karakteristike čime povećavaju rizik za inzultom i infarktom miokarda. Na tom se tragu javila potreba za adjuvantnim lijekom koji bi uz adekvatna analgetska svojstva imao i učinak smanjenja korištenja opioida, smanjivao anksioznost i preoperativnu napetost te imao što manju učestalost nuspojava tipičnih za analgetike u multimodalnom konceptu⁵. Odnedavno se sve češće počeo uvoditi pregabalin kao dodatak multimodalnoj postoperativnoj analgeziji^{6,7}. Neki od rezultata dosadašnjih istraživanja ohrabrujuća su dok druga nisu mogla potvrditi željeni učinak. Međutim, još uvijek ne postoje jasni podaci o efikasnosti, doziranju, učestalosti

nuspojava, idealnom vremenu primjene i trajanju liječenja pregabalinom kod postoperativne boli koji bi stvorili cjelovitu sliku i dali preporuku za njegovu rutinsku klinički primjenu.

1.1. Bol - definicija i podjela

Prema definiciji IASP-a (International Association for the Study of Pain) bol definiramo kao neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo udruženo sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Ona je univerzalno ljudsko iskustvo nužno za zaštitu organizma od oštećenja, fiziološki simptom koji upozorava na to da će nastati ili su nastali patofiziološki procesi koji mogu oštetiti organe ili organizam u cjelini. Bol je subjektivna pojava te se smatra petim vitalnim znakom. Nema objektivnog načina da se utvrdi postojanje boli i koliki je njezin intenzitet. Bolesniku se mora vjerovati i ako on kaže da ga boli, onda ga boli. Razumije se da liječnik mora nastojati objektivizirati uzrok i intenzitet boli. Bol može ozbiljno umanjiti ili oslabiti kvalitetu života te se stoga moraju otkriti uzroci nastanka boli, putovi prijenosa bolnog podražaja, patofiziološka zbivanja u organizmu i načini liječenja boli.

Osim što uzrokuje zdravstvene, psihičke i fizičke poteškoće, bol značajno utječe i na gospodarske prilike pojedinca i društva u cjelini. Izostanak s posla i smanjenje učinkovitosti na radnome mjestu ugrožava egzistenciju bolesnika i opterećuje gospodarstvo, a tijekom vremena dolazi do invalidnosti i privremene ili trajne radne nesposobnosti⁸.

Bol se može klasificirati ovisno o trajanju, etiologiji, mehanizmu nastanka ili intenzitetu. Prema trajanju bol dijelimo na akutnu i kroničnu. Akutna je bol fiziološki predvidljiv odgovor na kemijski, temperaturni ili mehanički podražaj izazvan kirurškim zahvatom, ozljedom ili akutnom bolesti. Radi se o kratkom bolnom doživljaju kao odgovoru na stvarni ili potencijalno štetni uzrok koji ugrožava tjelesni integritet. Prati ga niz negativnih sustavnih učinaka (kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, renalni, metabolički, imunosni) Neuralnom senzitivacijom ili remodeliranjem može prerasti u kroničnu bol. Akutna bol može biti kratkotrajna, probadajuća ili bol koja traje.

Organski sustav	Učinak
kardiovaskularni	porast cirkulirajućih katekolamina povećana potreba miokarda za kiskom pad tkivne perfuzije hiperkoagulabilnost, DVT
respiratorni	pad FRC-a, atelektaze poremećaj refleksa kašlja hipoksemija, poremećaj V/Q odnosa
gastrointestinalni	hipoperfuzija hepatosplanhnikusa dilatacija želuca, paralitički ileus
renalni	porast razine antidiuretičkih hormona
metabolički	rezistencija na inzulin, katabolizam
imunosti	napetost, nesanica

DVT = duboka venska tromboza

FRC = funkcionalni rezidualni kapacitet

V/Q = ventilacija/perfuzija

Slika 1. Sistemske učinke akutne boli (preuzeto iz: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M i suradnici. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada. 2011., str. 64.)

Kronična bol je patološka bol koja traje dulje od uobičajenog vremena cijeljenja, ozljede ili liječenja bolesti. Uzroci kronične boli najčešće su kronični neizlječivi patološki procesi u somatskim strukturama i organima ili oštećenja perifernog ili središnjeg živčanog sustava. Ona nema zaštitnu ulogu kao akutna bol, dugotrajna je i iscrpljujuća te postaje zapravo kronični bolni sindrom kojeg prati niz psihičkih i emotivnih reakcija koje značajno mijenjaju kvalitetu bolesnikova života. Smatra se da više od 19 % osoba u svijetu pati od kronične boli. Ne čudi stoga što je 2001. godine Europsko udruženje za istraživanje boli donijelo Deklaraciju o boli: Akutna bol se može smatrati simptomom akutne bolesti ili ozljede, dok kronična bol čini specifični zdravstveni problem, bolest za sebe⁹.

Prema mehanizmu nastanka, bol klasificiramo na organsku i psihogenu. Organsku bol, ovisno o uzroku zbog kojeg je nastala, dijelimo na: nocicepcijsku somatsku i visceralnu bol te neuropatsku.

Nocicepcijska somatska bol nastaje podraživanjem perifernih nociceptora u oštećenom tkivu (kosti, zglobovi, vezivno tkivo, mišići...). Ona je dobro lokalizirana i prenosi se preko

mehaničkih nociceptora A-d mijeliniziranim vlaknima, a stvara osjet snažne štipajuće ili gnječeće boli koja se brzo pojavljuje. Osim toga, nocicepcijska somatska bol prenosi se i preko polimodalnih receptora slobodnih završetaka nemijeliniziranih C-vlakana. Oni reagiraju na toplinske, kemijske ili mehaničke podražaje. A-d i C vlakna gusto su rasprostranjena po sluznici, koži, potkožnom tkivu ili u dubokim tkivima lokomotornog aparata.

Nocicepcijska visceralna bol nastaje ozljedom unutarnjih organa koju prepoznaju visceralni nociceptori vezani uz autonomni živčani sustav. Gustoća visceralnih nociceptora manja je od 1 % u usporedbi sa somatskim aferentnim vlaknima, a kortikalna prezentacija visceralnih aferentnih vlakana manje je detaljna. Interesantno je da visceralna bol ne nastaje u svim organima, s obzirom na to da neki ne posjeduju nociceptore, primjerice, bubreg, jetra ili pluća. Stoga, destrukcije tih organa ne izazivaju bol. Visceralne nociceptore najčešće aktivira grčenje ili rastezanje glatkih mišićnih slojeva stijenke šupljih organa ili rastezanje ovojnica parenhimatoznih organa. Visceralna bol je difuzna i slabo lokalizirana, a može biti i iradirajuća. Istodobno se pobuđuju osjetni, motorički i autonomni sustav. Tako nastaju refleksi koji se očituju kao mučnina, znojenje, periferni vazospazam i povraćanje.

Neuropatska bol nastaje izravnim oštećenjem živčanog tkiva kao posljedica kirurškog zahvata ili ozljede. Kod oštećenja dolazi do promjene neurofizioloških i biokemijskih značajki živčanog tkiva što rezultira neuroplastičnim promjenama koje utječu na mehanizam nastanka, prijenosa i obilježja boli. Bol je obično kontinuirana ili paroksizmalna, iradirajuća, paleća i po intenzitetu izrazito jaka.

Psihogeni bol je ona bol za koju ne postoji organski uzrok ili podležeći patološki supstrat.

1.2. Neurobiologija i neuroanatomija boli

Bol kao složeno i osjetno jedinstveno iskustvo pojedinca ima, osim prijenosa osjetnih informacija, snažne afektivne, emocionalne i spoznajne značajke. Bol nije samo podražaj, ne postoje samo živčana vlakna, odnosno putovi koji provode bol, niti u središnjem živčanom sustavu postoji centar za bol. Iskustvo boli nastaje u mozgu kao krajnji proizvod složenog sustava obrade informacija s periferije. Ovisno o prirodi podražaja, okruženju u kojem se pojedinac nalazi, iskustvu, sjećanjima i brojnim drugim čimbenicima, podražaj će biti ili neće

biti protumačen kao bolni. Ulazak osjetnih informacija nadziru, selektiraju i sintetiziraju čimbenici poput kulture, iskustva straha, očekivanja, tjeskobe i drugih^{10,11}.

Kako je već navedeno ranije, prva stanična linija komunikacije s okolinom su periferni receptori - živčani nastavci gdje se odvija pretvorba mehaničke, toplinske ili kemijske energije u električnu energiju, tj. u električne impulse živčanih stanica. Receptori su membranski proteini. Ključne receptore koji registriraju štetne podražaje iz okolice nazivamo nociceptorima. Otkrio ih je Charles Sherrington početkom 20. stoljeća izvodeći fiziologijske eksperimente na koži. Prag podražljivosti nociceptora zadire i u područja onih podražaja koji ne mogu oštetiti tkivo, odnosno niži je od onoga koji može oštetiti tkivo. Nociceptori se uglavnom nalaze na perifernim krajevima A-d i C vlakana. Mijelinizirana A-vlakna najbolje su podražena mehaničkom stimulacijom kože, ali zato ne reagiraju na algezijske tvari, štetnu temperaturu i jaku hladnoću. S druge strane, C polimodalni receptori reagiraju na mehaničke, toplinske i kemijske podražaje. Osim kožnih, postoje i mišićni, zglobovi i visceralni nociceptori. Visceralni nociceptori imaju brzine provođenja akcijskog potencijala u rasponu A-d vlakana i reagiraju na mehaničke, toplinske i kemijske podražaje. Kvaliteta osjeta ovisi o tome koja su vlakna podražena, primjerice podražaj A-d vlakana izaziva bol koja se doživljava kao bockanje, dok podražaj kožnih C-nociceptora izaziva žareću ili tupu bol.

Oštećenjem tkiva i narušavanjem integriteta staničnih membrana unutarstanični se sadržaj oslobađa u međustanični prostor. Nakon početnog oštećenja uslijede složeni procesi upalne reakcije koji u područje ozljede unose dodatne tvari poput prostaglandina, tromboksana, leukotriena, serotoninina, histamina, tvari P, bradikinina, vodikovih iona i brojnih drugih. Na većinu tih tvari A-d i C vlakna iznimno su osjetljiva. Pretpostavlja se da te tvari djeluju sinergistički te se stoga blokatori pojedinih od tih tvari nisu pokazali uspješnim u terapiji. Nesteroidni protuupalni lijekovi učinkovito ublažuju bol izazvanu upalom zbog toga što inhibiraju ciklooksigenaze (COX) te tako posredno smanjuju sintezu prostaglandina i time senzitivizaciju nociceptora. Većina nesteroidnih protuupalnih lijekova inhibira ciklooksigenazu-1 (COX-1) i ciklooksigenazu-2 (COX-2). Postoje i selektivni inhibitori COX-2 koji premda umanjuju gastrointestinalne nuspojave, pojačavaju rizik od tromboembolijskih i kardiovaskularnih incidenata¹².

Osjet boli i temperature iz područja glave, lica i vrata prenose pseudounipolarni neuroni smješteni u semilunarnom ganglionu (ganglion Gasseri) V. moždanog živca (nervus trigeminus). Centralni nastavci tih neurona kroz osjetni korijen trigeminusa (portio maior) ulaze u moždano deblo u području ponsa, A-d i C vlakna odlaze kaudalno kao tractus spinalis n.

trigemini te završavaju u kaudalnom dijelu spinalne osjetne jezgre (nucleus spinalis nervi trigemini) smještene u produljenoj moždini. Ta jezgra izravni je nastavak želatinozne tvari, a tractus spinalis nervi trigemini rostralni nastavak je Lissauerove zone. U istoj jezgri završavaju i malobrojna A-d i C vlakna VII., IX. i X. moždanog živca, a prenose osjet boli i temperature iz kože, oka, uha i iz sluznice usne šupljine. U kaudalnom dijelu spinalne jezgre n. trigeminusa smještene su tijela sekundarnih osjetnih neurona, čiji aksoni oblikuju tractus trigeminotalamicus lateralis. Taj put križa stranu, pridružuje se spinothalamičkom putu i završava u ventralnoj posteromedijalnoj jezgri talamusa. U toj je jezgri tijelo trećeg neurona osjetnog puta, čiji talamokortikalni akson završava u primarnoj somatosenzibilnoj moždanoj kori tjemnog reznja. Dio trigeminotalamičkih aksona završava i u intralaminarnim jezgrama talamusa (ekvivalent za spinoretikulotalamički put)¹³.

Talamus je centralno smještena struktura u mozgu čovjeka i prema lokaciji i prema neurološkim vezama. Njegova funkcija obuhvaća prosljeđivanje osjeta i motornih signala u koru velikog mozga te reguliranje svijesti, sna i budnosti. Talamus je završna karika u prijenosu impulsa u koru velikog mozga, koja obrađuje sve osjetne i motorne informacije prije nego ih prenese u kortikalna područja. Sastoji se od 6 skupina jezgara: lateralne (ventralne i dorzalne), medijalne, prednje, intralaminarne, središnje i retikularne. Ventralna posteromedijalna i ventralna posterolateralna zadužene su za osjete iz lica i tijela te su stoga važne za prosljeđivanje bolnih osjeta iz ovih područja¹⁴.

1.3. Cijeli mozak kao centar za bol

Bolni podražaji izazivaju funkcionalnu aktivaciju moždane kore, ali električna stimulacija ovih područja ne izaziva bol. Isto tako, oštećenja moždane kore ne otklanjaju osjećaj boli. Iako moždana kora može pridonijeti modulaciji boli, planiranju bijega i učenju, neuralna aktivnost koja pridonosi stvarnom iskustvu boli vjerojatno se događa supkortikalno. Snimke mozga životinja pomoću mikroelektroda i neinvazivne metode oslikavanja mozga u ljudi pokazuju da se mnogo moždanih regija aktivira nakon bolnih podražaja na koži i unutarnjim organima. Ove strukture uključuju dijelove mozga koji se smatraju glavnim dijelom somatosenzornog procesa kao što su ventralna posterolateralna i ventralna posteromedijalna jezgra talamusa te primarna i sekundarna osjetna kora, ali i neki drugi dijelovi mozga kao što su kora malog mozga i corpus striatum. Interesantno je da se najrobusnija i najpouzdanija aktivacija mozga

događa u limbičnom dijelu kore. Međutim, izravnom električnom stimulacijom ovih dijelova mozga gotovo se nikad ne izaziva osjet boli, a isto vrijedi i kod transkranijalne magnetske stimulacije¹⁵. Potpuno se suprotno događa kada se stimuliraju dijelovi mozga povezani s vidom, sluhom, njuhom i dodirom. Moglo bi se zaključiti da je za izazivanje boli potrebno istodobno aktivirati višestruka područja moždane kore što se ne događa kod, primjerice, epileptičkog napadaja, kod kojih dolazi do kortikalnih izbijanja velikih površina moždane kore. Za razliku od moždane kore, bol se lako izaziva žarišnom stimulacijom određenih dijelova talamusa i moždanog debla⁹.

Budući da su brojne moždane strukture uključene u percepciju i modulaciju boli te da ne postoji jedno mjesto koje se može podražiti i u čovjeka uzrokovati osjet boli, možemo zaključiti da je cijeli mozak centar za bol. Još su 1965. godine velikani istraživanja boli Melzack i Wall napisali da je „koncept centra za bol u mozgu posve neprikladan za slijed ponašanja i iskustava povezanih s boli. Taj je koncept čista fikcija, osim ako se čitav mozak smatra centrom za bol jer su talamus, limbični sustav, hipotalamus, moždano deblo, retikularna formacija, parijetalna kora velikog mozga i frontalna kora uključeni u percepciju boli. I drugi su dijelovi mozga dokazano uključeni u emocionalne i motoričke osobine slijeda ponašanja povezanog s boli. Ideja o terminalnom centru u mozgu koji je isključivo odgovoran za bol stoga je besmislena“⁹.

Suvremene funkcionalne tehnike prikazivanja mozga pokazale su da su u bolnom iskustvu aktivirane brojne kortikalne i supkortikalne strukture mozga koje uključuju osjetne, limbične, asocijativne i motoričke regije mozga. Dokazi iz elektrofizioloških istraživanja, promatranja bolesnika s ozljedama mozga i rezultati slikovnih metoda pokazuju da je somatosenzorna kora važnija za osjetnu komponentu boli (lokacija i trajanje boli) dok su limbične i paralimbične regije važnije za emocionalne i motivacijske aspekte boli. Što se tiče razumijevanja centralne modulacije percepcije boli, na kojemu bi se trebalo temeljiti i placebo efekt, došlo se do otkrića regija srednjeg mozga čijom se stimulacijom može ublažiti bol. Ovaj je analgetski učinak posljedica aktivacije silaznih putova za modulaciju boli koji se preko kralježničke moždine projiciraju u dorzalni rog i kontroliraju ulazne informacije u nociceptivnom sustavu. Glavne regije u moždanom deblu koje proizvode ovaj učinak slabo su definirane jezgre u periakveduktalnoj sivoj tvari i u rostralnoj meduli. U tim područjima otkriveni su receptori za endogene opioide, koji također omogućuju centralnu modulaciju boli.

Modulaciju boli mogu uzrokovati i psihološki čimbenici kao što su pozornost, emocionalno stanje i očekivanje. Ona se može prikazati promjenom aktivnosti u moždanoj kori i najvjerojatnije uključuje unutarnje silazne modulacijske krugove. Kombinacijom temeljnih i

kliničkih istraživanja dolazimo do sve boljeg razumijevanja unutarnje modulacije boli. Te nam informacije objašnjavaju zašto postoji subjektivna varijabilnost u odgovoru na bolne podražaje i zašto bolno iskustvo ovisi o kontekstu u kojem se to iskustvo događa. Motivacija za daljnja istraživanja kako se bol mijenja u mozgu jesu klinička i ekonomska korist od boljeg razumijevanja boli i načina na koji se ona može ukloniti ili ublažiti¹⁵.

1.4. Procjene i mjerenje boli

Točna procjena intenziteta boli, tj. bolnog doživljaja, predstavlja pravi izazov u kliničkoj praksi. Procjenu treba započeti uzimanjem odgovarajuće anamneze i pregledom bolesnika te prema potrebi poduzimanjem određenih dodatnih pretraga ako je to nužno¹⁶. Subjektivni karakter boli i kompleksnost osjećaja i reakcija na nju kod svakog pojedinog pacijenta otežavaju objektivizaciju i odabir ispravne metode mjerenja¹⁷. Ciljevi procjene i mjerenja boli su: dijagnosticirati potencijalni uzrok, ustanoviti o kojoj se vrsti boli radi, procijeniti psihosocijalni utjecaj boli u svakodnevnom životu te svakako ustanoviti uspješnost do tada primjenjivane analgetske terapije s obzirom na to da neadekvatna analgetska terapija produljuje bolnički boravak i predstavlja dodatno financijsko opterećenje, kako za pacijenta tako i za zdravstveni sustav.

U anamnezi treba obratiti pozornost na dva područja: prvo koje se odnosi na samu bol i njezine karakteristike te drugo koje promatra pacijenta kao individuu u cjelini.

Kod analize boli važno je, ako je ikako moguće, pokušati ju lokalizirati jer nas ona najčešće dovodi do samog podležećeg uzroka boli. Uzrok može biti somatski (primjerice određeno mjesto u muskuloskeletnom sustavu) ili visceralni (obično nespecifična lokalizacija koja uključuje i autonomni živčani sustav). Međutim, lokalizacija boli ne mora nužno odgovarati specifičnom neuroanatomskom patološkom obrascu, nego može biti prenesena u drugo područje.

Nadalje, karakter boli nam obično pomaže u određivanju radi li se o nociceptivnoj ili neuropatskoj vrsti boli, iako ne postoji patognomoničan simptom za bilo koju od ovih dviju vrsti boli.

Prisutnost određenog percipitirajućeg faktora, trajanje ili vremenski obrazac u kojem se bol javlja će pomoći u određivanju konteksta javljanja boli. Primjerice, bol može biti fiziološka

(uzrokovana bolešću ili ozljedom), patološka (promjena razine osnovnog praga boli nakon akutne ozljede) ili neprilagođena (kronična bol koja ostaje i nakon procesa cijeljenja i prolaska bolesti).

Što se tiče terapijske anamneze i modaliteta liječenja boli, važno je dokumentirati trenutačnu i dosadašnje vrste i doze terapije (konvencionalne, komplementarne, ali i alternativne). To uključuje i alergije i netolerancije na analgetske lijekove. Dosadašnje terapije mogu biti neuspješne zbog loše suradnje pacijenta, poddoziranja ili neželjenih učinaka analgetika zbog kojih se odustalo od određene terapije. Sve navedeno može se modificirati kako bi se pružila odgovarajuća analgetska terapija.

Promatrajući pacijenta treba istaknuti da prag boli može biti snižen kod određenih psihosocijalnih stanja, primjerice: anksioznosti, depresije, društvene izolacije, kod nedovoljne fizičke aktivnosti ili poremećenih unutarobiteljskih odnosa. Da bi se procijenila afektivna domena pacijentova stanja, treba ustanoviti njegovo stajalište i pogled na fenomen boli te ga pitati što očekuje od preporučene analgetske terapije. Psihosocijalni utjecaj je posebice izražen kod kroničnih bolnih stanja koja su po definiciji dužeg trajanja i teža za liječiti.

Pregled pacijenta obično uključuje inspekciju, palpaciju, odgovarajuće neurološke testove i, ako je moguće, pasivne i aktivne opsege kretanja.

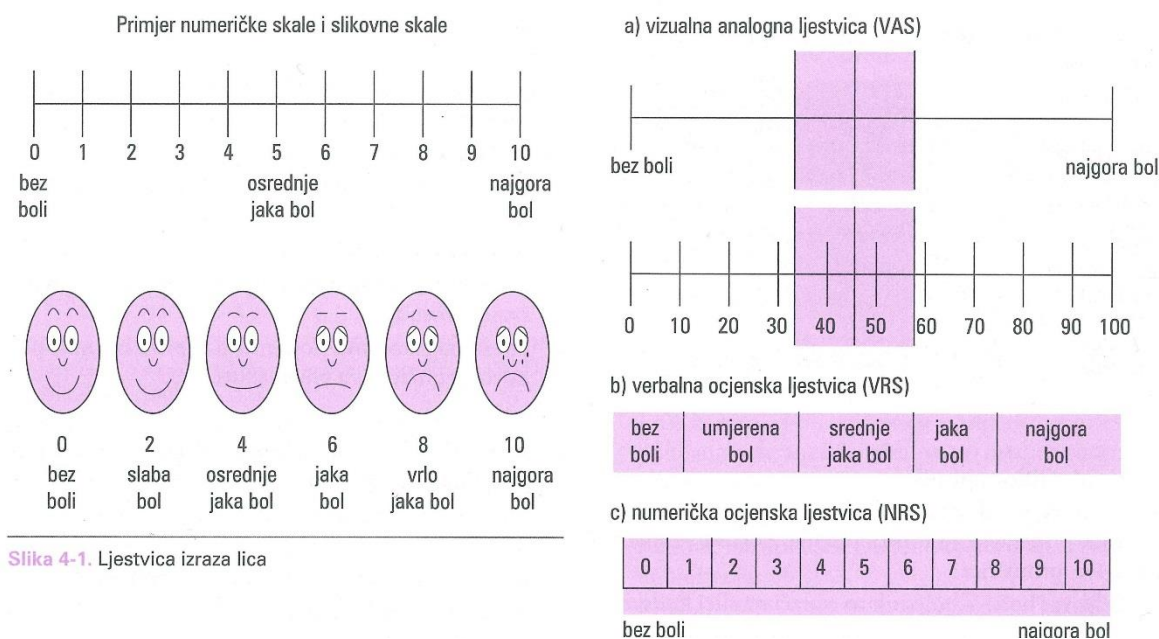
Pretrage mogu biti anatomske i funkcionalne. Anatomske uključuju konvencionalne radiološke metode, ultrazvuk, kompjuteriziranu tomografiju i prikaze pomoću magnetske rezonancije. Funkcijske pretrage podrazumijevaju mjerenje neurološke fiziologije poput elektromiografije, mjerenje termalnih pragova boli, laserom evocirane potencijale i neke druge koje mjere funkcije autonomnog živčanog sustava. Na druge pretrage (upalni markeri ili tumorski markeri) treba se odlučiti jedino na osnovu anamneze i rezultata inicijalnih pretraga.

Pri odabiru najprikladnije metode mjerenja boli kod elektivnih kirurških zahvata podrazumijevamo da su svi pacijenti „zdravi“. To znači da zadovoljavaju preoperativne kriterije za elektivni kirurški zahvat prema Američkom društvu anesteziologa (ASA), da se očekuje brzi bolnički oporavak i otpust na kućnu njegu¹⁷. Također je važno voditi brigu o dobi pacijenta (starosna dob od 18 do 70 godina), socioekonomskom statusu i stupnju obrazovanosti. Očekuje se da metoda analize i mjerenja boli zadovoljava sljedeće kriterije¹⁸: mora biti odgovarajuća specifičnoj namjeni istraživanja, mora biti pouzdana u kontekstu mogućnosti ponavljanja, valjana na način da mjeri pacijentov osjet boli, precizna da dobro razgraničuje pojedine vrijednosti, mora biti jednostavna za interpretaciju, prihvatljiva i prilagođena onom koji ju

ispunjava te mora biti izvediva u smislu da je stupanj težine, napora i vremena potrebnog za ispunjavanje prihvatljiv.

Najčešće korištene skale boli u kliničkoj praksi su:

1. Ljestvica izraza lica; od lica s osmijehom do lica sa suzama
2. Verbalna ljestvica (VRS - verbal rating scale); ljestvica koja uključuje pet točaka: bez boli, blaga, umjerena, jaka, vrlo jaka
3. Numerička ljestvica (NRS - numerical rating scale); skala od 0 do 5 ili od 0 do 10, gdje 0 označava stanje bez boli, a 5 ili 10 označava najjaču bol
4. Vizualna analogna skala (VAS-visual analogue scale); na crti dugoj 10 cm od bolesnika se traži da označi mjesto koje, po njegovoj ocjeni, odgovara jakosti njegove boli



Slika 2. Razne vrste jednodimenzionalnih ljestvica koje se koriste za mjerenje boli (preuzeto iz: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M i suradnici. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada. 2011., str. 67.)

Ove skale pripadaju takozvanim jednodimenzionalnim ljestvicama.

Ljestvica izraza lica je pogodna za djecu, starije i za osobe kojima je komunikacija ograničena.

Verbalna ljestvica jednostavna je za ispunjavanje i primjenjiva kod kronične i akutne boli. Međutim, ograničava pacijenta u odluci za samo jednu riječ, premda ona ne mora točno odražavati njegov osjet intenziteta boli. Nadalje, jednoj osobi riječ „umjerena“ može drugoj značiti „blaga“. Također, intenzitet boli može se povremeno zamijeniti s učestalošću njezinog javljanja. Primjerice, bol može biti jaka, ali se ne javlja često pa ju pacijent može definirati kao „blaga“¹⁹.

Numerička ljestvica znatno je osjetljivija i preciznija od verbalne ljestvice. Downie i suradnici opisali su je kao horizontalnu ili vertikalnu crtu s brojevima od 0 do 10, iako danas postoje različite njezine verzije koje svaka za sebe nastoje poboljšati njezinu primjenu, senzitivnost i točnost. Važna prednost numeričke ljestvice je jednostavnost primjene, korištenja i bodovanja neovisno o jeziku na kojem se koristi zbog brojčanog označavanja. Nedostatak ljestvice je što je nepouzdana kod starijih osoba i djece. Također, može se tvrditi da je uvjetni nedostatak to što pacijent mora izabrati točno jednu od 11 navedenih kategorija intenziteta boli. Ponekad se koristi u kombinaciji s verbalnom skalom boli²¹.

Vizualna skala boli uvedena je unatrag 80 godina²² i vjerojatno je najupotrebljivanija metoda mjerenja boli^{23,24}. Ova skala se koristi linijom koja je dugačka 10 cm (100 mm). Lijevi kraj označava stanje bez boli dok nasuprotni kraj označava neizdrživu bol. Od pacijenta se traži da označi točku na liniji koja označava trenutni osjećaj boli. Stupanj osjeta boli mjeri se zatim od početnog položaja lijevog kraja do točke koju je pacijent označio. Tradicionalno VAS se označavala kao horizontalna linija bez oznaka. U međuvremenu uvedene su i okomite verzije. Scott i Huskisson nisu pronašli značajnu razliku pri usporedbi horizontalne i okomite inačice VAS-e. Neki autori²⁶ navode da je VAS zbunjujući. Međutim, utvrđeno je da je samo 7 % ispitanika nije znalo koristiti nakon jednog objašnjenja²⁷. Katz i Melzack tvrde da, pod uvjetom jasnih naputaka, lakoća primjene VAS-a i konceptualna jednostavnost nadilaze sve nedostatke ljestvice. Nadalje, premda pacijenti ne moraju biti svjesni na koji način je VAS zamišljena, to može biti dodatna prednost i ukazivati na objektivnost intenziteta boli. Pacijentov je zadatak da jednostavno označi intenzitet boli između dvaju krajeva, a zatim je zadatak istraživača da ju izmjeri. Objektivna zamjerka VAS-e katkad je teškoća primjene u ranom postoperativnom periodu zbog još uvijek prisutnog djelovanja anestetika, mučnine i zamućenog vida.

1.5. Liječenje akutne postoperativne boli

1.5.1. Važnost primjerenog liječenja akutne postoperacijske boli

Akutna postoperativna bol je bol prisutna kod pacijenta zbog prethodnih bolesti, kirurškog zahvata ili kombinacijom uzroka povezanih s bolešću ili izvedenim zahvatom. Takvu bol bolesnik osjeća izravno nakon operacije, obično do sedmog postoperativnog dana.

Ciljevi liječenja svake postoperacijske boli su olakšanje pacijentovih tegoba te dodatne nemedicinske i socioekonomske dobiti koje se ostvaruju putem brzog oporavka kao i smanjenje kronifikacije boli. Primjereno liječenje boli dovest će do poboljšanja fizičke, psihičke i socijalne komponente kvalitete života kao krajnjeg cilja liječenja, smanjiti morbiditet i omogućiti raniji otpust bolesnika kući⁹.

Bol ima i pozitivnu fiziološku ulogu i karakteristiku upozoravanja na stupanj i opseg oštećenje tkiva. Nadalje, ona ograničava mobilnost i aktivnost pacijenta što doprinosi cijeljenju tkiva.

Nedostatno i neadekvatno liječenje akutne postoperacijske boli uzrokuje nemir, nesanicu i poremećaj raspoloženja i zabrinutost pacijenta. Također, može uzrokovati ozbiljne plućne komplikacije, a zbog nekretanja i tromboembolijske incidente te produljeni boravak u zdravstvenoj ustanovi.

S druge strane, pretjerana primjena analgetika i drugih lijekova primijenjenih u liječenju postoperativne boli može dovesti do respiracijske depresije, prejake sedacije, neuroloških oštećenja, cirkulacijske depresije, mučnine, povraćanja, pojavu ili pogoršanje ulkusne bolesti gastrointestinalne sluznice kao i niza drugih nuspojava.

U konačnici, loše liječena akutna postoperativna bol može prijeći u kroničnu bol i poremećaj osobnosti. Strukturne promjene nakon perzistirajuće akutne boli obuhvaćaju morfološke i funkcijske promjene centralnog i perifernog živčanog sustava. Lokalne morfološke promjene različite su za svaki bolni sindrom. Funkcionalne promjene kod svih bolnih stanja zabilježene su u korteksu girusa cinguli, orbitofrontalnog korteksa, insuli i dorzalnom ponsu. To su područja koja služe kao multiintegracijske strukture tijekom doživljaja i predviđanja boli. Mreža kortikalnih i subkortikalnih struktura poznata je kao *matriks boli*. Kod kronifikacije boli, u ovom će području doći do izmijenjenog umrežavanja s okolnim područjima. Na taj način proširuje se područje koje će reagirati na bolne podražaje izvan bolnog matriksa uz nastanak

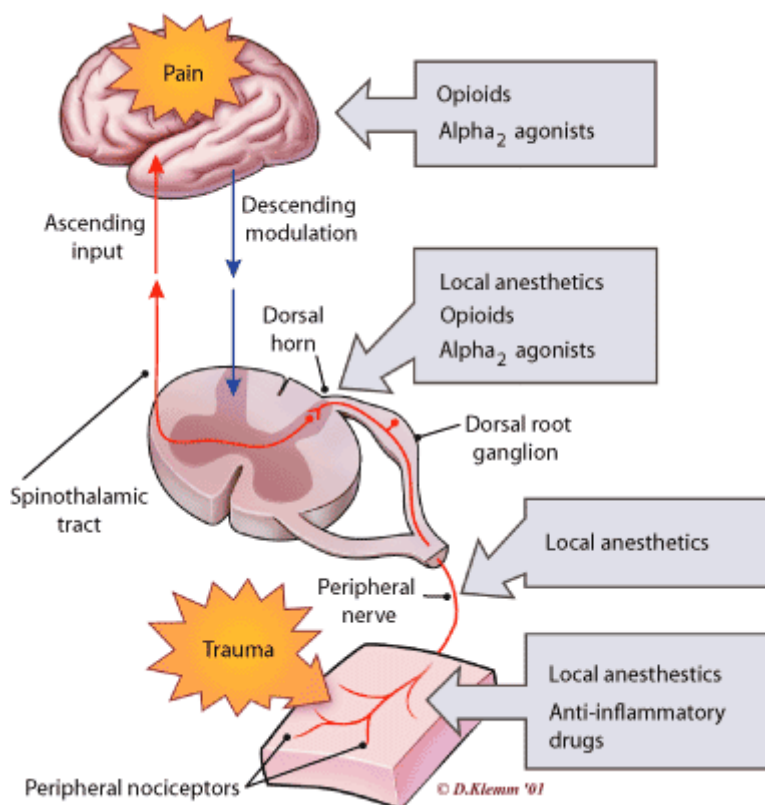
kortikalne reorganizacije, promjene anatomskih struktura uz opsežniji poremećaj primarne mreže moždanih sinapsi i sinaptičkog prijenosa informacija. Posljedica nelagode kod kronične boli može biti i promjena ponašanja i osobnosti³⁰.

Iz navedenih razloga je prevencija kronifikacije akutne postoperativne boli nužna kod svih bolesnika.

1.5.2. Multimodalna (balansirana) analgezija

Koncept multimodalne analgezije je uveden prije dvadesetak godina s namjerom poboljšanja analgezije i smanjenjem incidencije neželjenih učinaka povezanih s korištenjem opioda. Zamisao ove strategije je postizanje dovoljne analgezije aditivnim ili sinergističkim efektom različitih vrsta analgetika. Na taj način dovoljno je smanjiti dozu pojedinačnog analgetika, a time i smanjiti incidenciju neželjenih učinaka svakog pojedinačnog lijeka koji se koristi u liječenju perioperativne boli³¹. Nadalje, primjenom multimodalne analgezije došlo se preko smanjenja incidencije neželjenih učinaka i poboljšane analgezije do smanjenja vremena hospitalizacije, ubrzanog oporavka pacijenata te vjerojatno smanjenja troškova u zdravstvenoj njezi³².

Multimodalna analgezija funkcionira na način da kombiniranjem različitih analgetika i njihovih različitih mehanizama djelovanja na različitim mjestima živčanoga sustava postizemo aditivni ili sinergistički učinak sa smanjenjem nuspojava koje bi izazvalo pojedinačno korištenje svakog pojedinog analgetika.



Slika 3. Put boli i mjesta na kojima se različitim sredstvima ona može modulirati (preuzeto iz: Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. Am Fam Physician. 2001;63(10):1979-84)

U praksi to znači da se ovisno o intenzitetu boli mogu kombinirati: opioidi, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), paracetamol i injekcije lokalnog anestetika na mjestu rane ili operativnog zahvata. Primjerice, opioidi mogu biti primijenjeni u epiduralnoj infuziji u kombinaciji s lokalnim anestheticima, intravenski opiodi mogu biti upotrijebljeni s NSAIL-om, koji smanjuje potrošnju sistemski primijenjenih opioda. Balansirana analgezija je stoga metoda izbora kad god je to moguće. NSAIL i paracetamol obično koristimo za blagu bol, a kombinaciju opioidnih analgetika i/ili tehnike lokalne analgezije (anestezije) za umjerenu i intenzivnu bol.

U zaključcima Američkog udruženja anesteziologa navodi se da bi anesteziolozi trebali, kada god je to moguće, primjenjivati multimodalni način liječenja boli⁶. Nadalje, doziranje bi trebalo podesiti da se postigne maksimalan učinak uz minimalni rizik pojave neželjenih učinaka. Izbor analgetika, doza, način i duljina primjene treba biti individualizirana za svakog pacijenta ponaosob. Apfelbaum i članovi radne skupine izričito spominju da bi svi pacijenti, jedino ako

nije kontraindicirano, kontinuirano trebali primati NSAIL, inhibitore ciklooksigenaze-2 ili paracetamol uz regionalnu blokadu lokalnim anestetikom.

1.5.3. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

Glavno djelovanje NSAIL je inhibicija enzima ciklooksigenaze, odnosno metabolita arahidonske kiseline³³. Postoje 3 tipa ciklooksigenaze: COX-1, COX-2, COX-3. COX-2 nastaje u upalnim stanicama nakon njihove pobude, u kojoj kao glavni čimbenici sudjeluju upalni citokini: IL-1 i faktor nekroze tumorskog rasta (TNF). COX-2 je odgovorna za stvaranje prostanoida kao medijatora upale. Smanjena koncentracija vazodilatativnih prostaglandina (PGE₂, prostaciklin) znači manju vazodilataciju i indirektno manje edema. Uz navedeni protuupalni učinak, NSAIL imaju i analgetski i antipiretski učinak. Vjeruje se da se antipiretski učinak postiže inhibicijom sinteze prostaglandina u hipotalamusu. Prostaglandini nastaju tijekom odgovora na upalni pirogen IL-1 koji je odgovoran za podizanje hipotalamičke regulacijske točke za kontrolu temperature.

Analgetski učinak temelji se na smanjenju osjetljivosti nociceptora prema upalnim medijatorima kao što su bradikinin i 5-hidroksitriptamin, a sve zbog smanjene produkcije prostaglandina. Vjeruje se da je primarno mjesto djelovanja NSAIL periferija premda nedavna istraživanja pokazuju da postoji i centralna inhibicija ciklooksigenaze-2³⁴. NSAIL inhibiraju sintezu prostaglandina u leđnoj moždini, ali i na periferiji smanjujući na taj način bolni doživljaj nakon kirurške traume. NSAIL se koriste zasebno nakon manjih kirurških zahvata, a kod većih mogu imati značajan utjecaj na smanjenje korištenja opioidnih analgetika.

Zajedničke nuspojave, nastale velikim dijelom zbog inhibicije konstitutivnog enzima ciklooksigenaze-1, jesu: dispepsija, reverzibilno zatajenje bubrega, analgetska nefropatija, a rjeđe oštećenje jetre, depresija koštane srži i bronhospazam u astmatičara. Probavne smetnje, mučnina i povraćanje se događaju obično u osoba na kroničnoj terapiji kao rezultat nestanka protektivnog djelovanja prostaglandina na sluznicu želuca. Osim oštećenja sluznice postoji i rizik od krvarenja.

Prednost selektivnih inhibitora COX-2 pred neselektivnim NSAIL je da smanjuju rizik od krvarenja zbog smanjenog utjecaja na trombocite. Također, postoji manja iritacija sluznice probavnog trakta. Međutim, navodi se da povećavaju krvni tlak primijene li se s antihipertenzivnim lijekovima te se povećava incidencija kardiovaskularnih incidenata.

1.5.4. Paracetamol

Paracetamol je jedan od najkorištenijih analgetika i antipiretika³⁵. Ima relativno slabo protuupalno djelovanje. Načelno je paracetamol slabiji analgetik od NSAIL i selektivnih inhibitora COX-2. Međutim, zbog bolje tolerancije radije ga preporučuju u kliničkoj praksi. Usprkos sličnostima s NSAIL način djelovanja paracetamola nije do kraja razjašnjen, ali se općenito smatra da inhibira COX-1 i COX-2 preko metabolizma peroksidaze ovih izoenzima. Drugi pak smatraju da je njegovo djelovanje povezano sa selektivnom inhibicijom COX-3 u središnjem živčanom sustavu^{36,37}. Qi i suradnici ustanovili su klinički opravdaniju i statistički značajniju učinkovitost 1.0 g paracetamola nad 650 mg u liječenju postoperativne dentalne boli.

1.5.5. Opioidni analgetici

Opioidni analgetici koriste se u oralnoj kirurgiji primarno za analgeziju te za povećanje sedacije ili euforije. Važno je napomenuti da opioidni pripravci ne uzrokuju amneziju i klasičnu sedaciju niti induciraju gubitak svijesti pod klinički relevantnim dozama. Pacijenti kojima je ordiniran samo opioidni lijek, ostaju pri svijesti i pamćenju. Međutim, opioidi se često koriste i u kombinaciji sa sedativima i hipnoticima, poput benzodijazepina i propofola, kako bi pospješili analgeziju i povećali stupanj sedacije, odnosno opće anestezije. U opioidne lijekove ubrajamo sve tvari, prirodne i sintetičke, koji se vežu za opioidne receptore. Endogeni opioidi (endorfini i enkefalini) i oni ordinirani, poput morfija, vežu se na opioidne receptore locirane na presinaptičkim i postsinaptičkim neuronima središnjeg živčanog sustava, ali i na perifernim aferentnim živcima³⁹. Postoje tri vrste opioidnih receptora: μ (mi), κ (kapa) i δ (delta). Osim specifičnosti i afiniteta za pojedine receptore, opioidi se razlikuju i po efikasnosti. Neki djeluju kao agonisti na jedan, a kao antagonisti ili parcijalni agonisti na drugi receptor što rezultira poprilično složenim farmakološkim učincima.

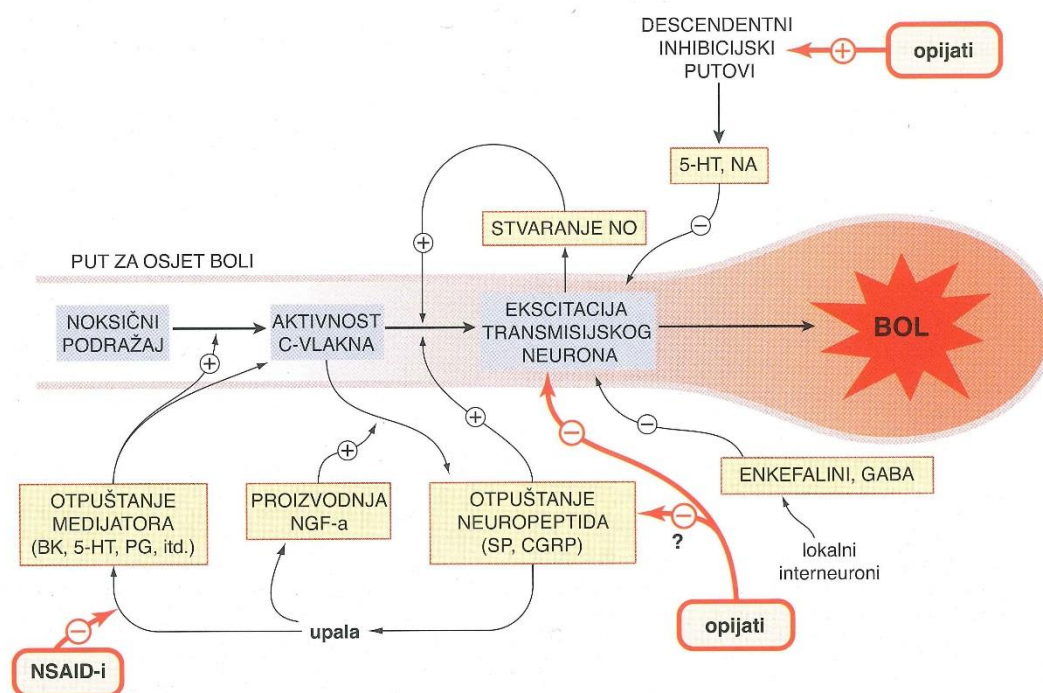
Tablica 40.1. Funkcionalni učinci povezani s glavnim vrstama opioidnih receptora

	μ	δ	κ
analgezija			
supraspinalna	+++	—	—
spinalna	++	++	+
periferna	++	—	++
depresija disanja	+++	++	—
mioza	++	—	+
smanjenje motiliteta GI trakta	++	++	+
euforija	+++	—	—
disforija	—	—	+++
sedacija	++	—	++
ovisnost	+++	—	+

Slika 4. Tablica koja prikazuje funkcionalne učinke povezane s glavnim vrstama opioidnih receptora (preuzeto iz: . Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga. 2006., str. 574.)

Pretpostavlja se da postoji i četvrta vrsta, σ (ro) receptora, koji je odgovoran za disforične učinke (halucinacije, anksioznost, noćne more), međutim, ro receptore ne možemo smatrati pravim opioidnim receptorima jer ih aktiviraju i pojedini psihotropni lijekovi³⁷.

Opioidi su učinkoviti kao analgetici kada se daju intratekalno, i to u malim dozama, što podrazumijeva centralni analgetski učinak. Na spinalnoj razini morfij inhibira transmisiju nociceptivnih impulsa kroz stražnje rogove sive tvari kralježničke moždine i smanjuje nociceptivne spinalne reflekse čak i u pacijenata s transekcijom kralježničke moždine. Inhibira otpuštanje supstance P iz neurona stražnjih rogova in vitro i in vivo djelujući presinaptički na centralne završetke aferentnih nociceptivnih neurona. Stein i suradnici su pokazali da opijati inhibiraju okidanje nociceptivnih živčanih vlakana na periferiji, pogotovo u uvjetima upale, kada je povećana ekspresija opioidnih receptora u osjetnim živcima.



Slika 40.2. Sažeti prikaz modulacijskih mehanizama u putu za osjet boli. (5-HT, 5-hidroksitriptamin; NA, noradrenalin; BK, bradikinin; PG, prostaglandini; NGF, faktor rasta živčanih stanica; SP, supstanca P; CGRP, genu za kalcitonin srodan peptid; GABA, gamaaminomaslačna kiselina; NSAID-i, nesteroidni protuupalni lijekovi; NO, dušikov oksid.)

Slika 5. Modulacijski mehanizmi u putu za osjet boli (preuzeto iz: . Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006., str. 564.)

Uz antinociceptivni učinak, morfij kao tipični predstavnik opioidnih analgetika, smanjuje i afektivnu komponentu boli. To je odraz njegova učinka na supraspinalnoj razini, vjerojatno na limbički sustav koji je uključen u produkciju euforičnog učinka morfija.

1.5.6. Fentanyl

Fentanyl je sintetički opioid te zbog svoje velike liposolubilnosti ima brzi početak djelovanja (1 min.), veliku potentnost i kratko vrijeme djelovanja (10 - 20 min). Zbog takvih se karakteristika često koristi za intravensku sedaciju kod kratkotrajnih „ambulantnih“ zahvata. Obično se daje u obrocima 25 do 50 mikrograma do maksimalne doze 1 do 2 µg/kg. Također ga se koristi kod indukcije u općoj anesteziji, za analgeziju i smanjenje refleksa respiratornih putova kod intubacije⁴¹. S obzirom na to da fentanyl ne inducira otpuštanje histamina, on nema vazodilatatorni niti bronhospastični učinak. Međutim, fentanyl izaziva jaku respiratornu depresiju i rigidnost prsnog koša i glasnica, a u većim dozama može izazvati izraženiju bradikardiju od morfija⁴².

1.5.7. Nuspojave opioidnih analgetika

Respiratorna depresija je najčešća i najizraženija nuspojava opioidnih agonista korištenih u anesteziološkoj praksi. Taj učinak može biti pojačan istodobnim davanjem drugih lijekova poput benzodijazepina, barbiturata, propofola i drugih opioida. Analgezija i depresija disanja posredovane su istim receptorima, μ -receptorima. Respiratorna depresija ovisi o dozi i najčešći je uzrok smrti kod akutnog trovanja opioidima. Do nje dolazi zbog smanjenja odgovora na pad koncentracije arterijskog ugljikovog-dioksida u centru za disanje moždanog debla.

Mučnina i povraćanje pojavljuje se u 40 % bolesnika koji prvi put uzimaju morfij. Taj se učinak ne može odvojiti od analgetskog učinka morfija što vrijedi i za fentanyl i ostale opioide. Mjesto djelovanja je kemoreceptorska okidačka zona-area postrema, regija medule u kojoj različiti kemijski stimuli mogu izazvati refleks povraćanja.

Ostale nuspojave uključuju bradikardiju, konstipaciju, urinarnu retenciju, spazam bilijarnog trakta, rigiditet mišića.

1.5.8. Lokalna anestezija

Lokalna anestezija može se primijeniti kao dio multimodalnog analgetskog koncepta u perioperativnom periodu na različite načine. Infiltracija kože, potkožja, sluznice ili submukoze u operativnom području prije incizije najčešće je primjenjivani i najjednostavniji način. To je siguran postupak s malo nuspojava i malom vjerojatnošću od toksičnosti, naravno, ako se poštuju maksimalne dozvoljene doze pojedinog anestetika i izbjegava intravaskularna aplikacija lokalnog anestetika. Drugi način je da se preoperativno izvede regionalna odnosno blok anestezija živca koji inervira pripadajuće operativno polje. Razumno je ustvrditi da blok anestezije osiguravaju dovoljnu analgeziju i smanjenu potrebu za postoperativnim *rescue* analgetikom sve dok traje učinak apliciranog lokalnog anestetika. Nadalje, Choi i suradnici su meta-analizom pokazali korisnost dekstametazona u produljenju djelovanja lokalnog anestetika za gotovo 50 %. Abdallah i suradnici smatraju da je i deksmedetomidin potencijalni adjuvant lokalnim anestheticima kod perifernih blokova. Naposljetku, lokalni anestetik može biti primijenjen i sistemski, kao primjerice lidokain. Pokazalo se da sistemski primijenjen lidokain

može smanjiti bol i nelagodu. McCarthy i suradnici su pokazali da je intravenozna infuzija lidokaina siguran način ublažavanja postoperativnih bolova, te da dolazi do smanjene potrebe za analgetikom i bolničkim boravkom u abdominalnoj kirurgiji.

Pri oralnokirurškim zahvatima najčešće koristimo preoperativnu ili perioperativnu infiltraciju lidokaina.

Lidokain je amidna vrsta lokalnog anestetika koji je sintetiziran još 1943. godine te je vrlo brzo nadomjestio do tada najčešće upotrebljivanog lokalnog anestetika prokain. Dan danas predstavlja „zlatni standard“ prema kojem se noviji lokalni anestetici uspoređuju. Na tržištu je dostupna 2 % koncentracija otopine lidokain hidroklorida. Ima relativno brzi početak djelovanja, oko 2 do 3 minute nakon infiltracije. Kao i većina ostalih lokalnih anestetika, lidokain ima vazodilatatorno djelovanje. Posljedica toga može biti povećana apsorpcija u kardiovaskularni sustav s mjesta aplikacije, smanjena dubina i kraće djelovanje anestezije te povećana mogućnost krvarenja u operativnom području. Također, zbog povećane koncentracije u krvnoj plazmi, može doći do povećanog rizika od toksičnosti. Iz navedenih razloga, ako nije kontraindicirano, obično koristimo lidokain s različitim koncentracijama vazokonstriktora, obično adrenalina. Maksimalna dopuštena doza lidokaina bez vazokonstriktora je 4,4 mg/kg dok je ona s vazokonstriktorom 6,6 mg/kg. Ipak, treba istaknuti da se maksimalna doza kod starijih osoba i medicinski kompromitiranih pacijenata treba smanjiti. Trajanje analgezije je oko 60 minuta ako se radi o zahvatima na pulpi zubi, a 180 - 300 minuta ako se radi o mekim tkivima⁴⁶.

Osim lidokaina na tržištu postoje i drugi amidni anestetici poput mepivakaina, prilokaina, artikaina, etidokaina i bupivakaina koji se koriste ambulantno za razne vrste kirurških, ali i konzervativnih zahvata na zubima. Svi oni imaju slična farmakološka svojstva kao lidokain, osim bupivakaina kojeg bi valjalo zasebno istaknuti.

Bupivakain je amidni anestetik produljenog djelovanja u usporedbi s ostalim anestheticima. Vrijeme analgetskog djelovanja na pulpu je otprilike 90 do 180 minuta, a kod mekih tkiva najmanje 240 minuta do najviše zabilježenih 720 minuta⁴⁶. Shvatljivo je, stoga, da se koristi kod zahvata za koje se očekuje da bi trebali dulje trajati u ambulantnim uvjetima, kao primjerice kirurške ili implantološke rekonstrukcije cijele čeljusti. Također se koristi u kontroli postoperativne boli. Zabilježena je manja postoperativna bol u odnosu na lidokain do 12 sati nakon alveotomije umnjaka, ali je postoperativni edem bio veći u skupini kojima je apliciran bupivakain⁴⁷. To proizlazi iz farmakoloških karakteristika bupivakaina koji ima jači vazodilatacijski učinak i veću toksičnost od lidokaina. Maksimalna preporučena doza

bupivakaina je 1,3 mg/kg, a na tržište dolazi u pripravku s adrenalinom razrjeđenja 1:200000. Viša cijena bupivakaina također daje prednost lidokainu u svakodnevnoj praksi.

1.5.9. Deksametazon

Postoji dugogodišnje iskustvo korištenja glukokortikoida, uključujući deksametazon, za smanjenje upale i postoperativne boli kod kirurških postupaka⁴⁸.

Deksametazon je sintetski hormon kore nadbubrežne žlijezde (kortikosteroid) s glukokortikoidnim i blagim mineralokortikoidnim djelovanjem. Djeluje protuupalno i imunosupresivno, a djeluje i na energetske metabolizam i homeostazu glukoze te (preko negativne povratne sprege) na izlučivanje hipotalamičkog inducirajućeg činitelja i tropnog hormona iz adenohipofize. Djelovanje glukokortikoida još nije do kraja istraženo. Danas ima dovoljno dokaza da je osnovni mehanizam njihova djelovanja na staničnoj razini. Postoje dva dobro definirana glukokortikoidna receptorska sustava koji se nalaze u citoplazmi stanica. Preko tih receptora glukokortikoidi reguliraju upalne i imunološke reakcije te homeostazu glukoze, a preko mineralokortikoidnih receptora metabolizam natrija i kalija te ravnotežu elektrolita i vode⁴⁹.

Protuupalno i imunosupresivno djelovanje glukokortikoida temelji se na molekularnim i biokemijskim učincima. Molekularni protuupalni učinci posljedica su vezanja glukokortikoida na glukokortikoidne receptore i promjene brojnih gena koji reguliraju tvorbu različitih informacijskih molekula u upalnoj reakciji. Biokemijski protuupalni učinci glukokortikoida posljedica su inhibicije humoralnih upalnih medijatora: prostaglandina, tromboksana, citokina i leukotriena. Deksametazon smanjuje tvorbu leukotriena smanjivanjem oslobađanja arahidonske kiseline iz staničnih fosfolipida, što je posljedica inhibiranja učinka fosfolipaze A2. Na fosfolipazu ne djeluje neposredno nego povećanjem koncentracije lipokortina (makrokortina) koji inhibira fosfolipazu A2. Tvorbu prostaglandina i tromboksana inhibira smanjenjem tvorbe specifične mDNK, a time i opsega tvorbe ciklooksigenaze. Pored toga, povećanjem koncentracije lipokortina smanjuje i nastanak PAF (Platelet-activating factor). Drugi biokemijski protuupalni učinci jesu smanjenje tvorbe TNF (Tumor necrosis factor) i IL-1 (Interleukin-1).

Nakon intravenske primjene počinje djelovati brzo, a nakon intramuskularne primjene do kliničkog učinka dolazi nakon 8 sati. Djelovanje je dugotrajno, a biološko poluvrijeme eliminacije je od 24 do 72 sata.

Jednokratna preoperativna doza od 0,1 mg/kg tjelesne mase poboljšava analgeziju i daje antiemetički učinak⁵⁰. Meta analizom De Oliveira i suradnici zaključuju da je deksametazon u dozama većim od 0,1 mg/kg učinkovit dodatak multimodalnoj analgeziji u smanjenju postoperativne boli i potrošnje opioidnih lijekova nakon kirurških zahvata. Preoperativno davanje ima manju varijaciju učinka u kontroli boli. Prema Waldron NH i suradnicima deksametazon u jednokratnoj perioperativnoj dozi ima malu, ali statistički značajnu korist u analgeziji.

1.5.10. Adjuvantna analgetska sredstva

Osim ovih standardnih komponenti multimodalne analgezije spominju se u posljednje vrijeme i adjuvantna analgetska sredstva poput klonidina, deksmedetomidina, ketamina i magnezija.

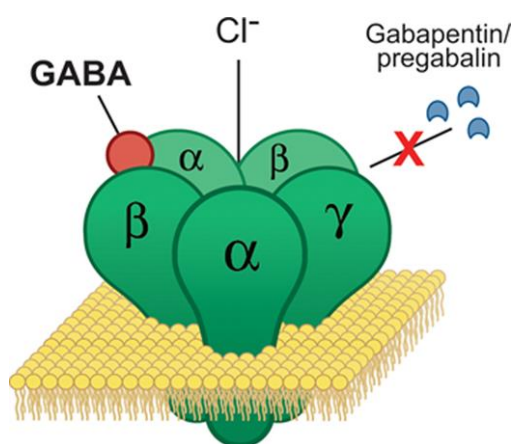
Ketamin je nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora za koje se otkrilo da sudjeluju u prijenosu nociceptivne boli i centralnoj senzitivizaciji. Tawfic QA je ustvrdio da je uloga ketamina u multimodalnoj analgeziji nakon ambulantnih zahvata minorna. Više uspjeha polučio je kod pacijenata koji su razvili toleranciju na opioide, kod akutnih hiperalgezija te kod kronične boli pacijenata sa ili bez karcinoma u podlozi.

Klonidin i deksmedetomidin su agonisti alfa-2 adrenergičnih receptora koji čine mrežu intrinzične kontrole boli središnjeg živčanog sustava. Postoji velika koncentracija tih receptora u supstanciji gelatinozi stražnjih rogova te se vjeruje da je to mjesto na kojem agonisti svojim djelovanjem mogu reducirati bol. Blandszun i suradnici iz meta-analize zaključuju da perioperativno sistemsko davanje agonista alfa-2-adrenergičnih receptora smanjuje potrebu i potrošnju opioida, intenzitet boli i mučninu. Također, vrijeme oporavka nije produljeno. Najčešće nuspojave su bradikardija i arterijska hipotenzija, a njihov utjecaj u liječenju kronične boli se ne može ustvrditi jer nedostaju valjani podaci.

Za magnezij je najprije otkriveno da je blokator NMDA receptora. Postoje kontroverze o njegovoj ulozi u analgetskoj terapiji. Naime, slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru kod čovjeka, stoga je upitno njegovo antagonističko djelovanje putem NMDA receptora. De Oliveira GS i suradnici su na osnovi 20 randomiziranih kliničkih studija i 1257 pacijenata zaključili da perioperativna primjena magnezij-sulfata kod kirurških zahvata u općoj anesteziji smanjuje postoperativnu bol i potrošnju opioidnih analgetika.

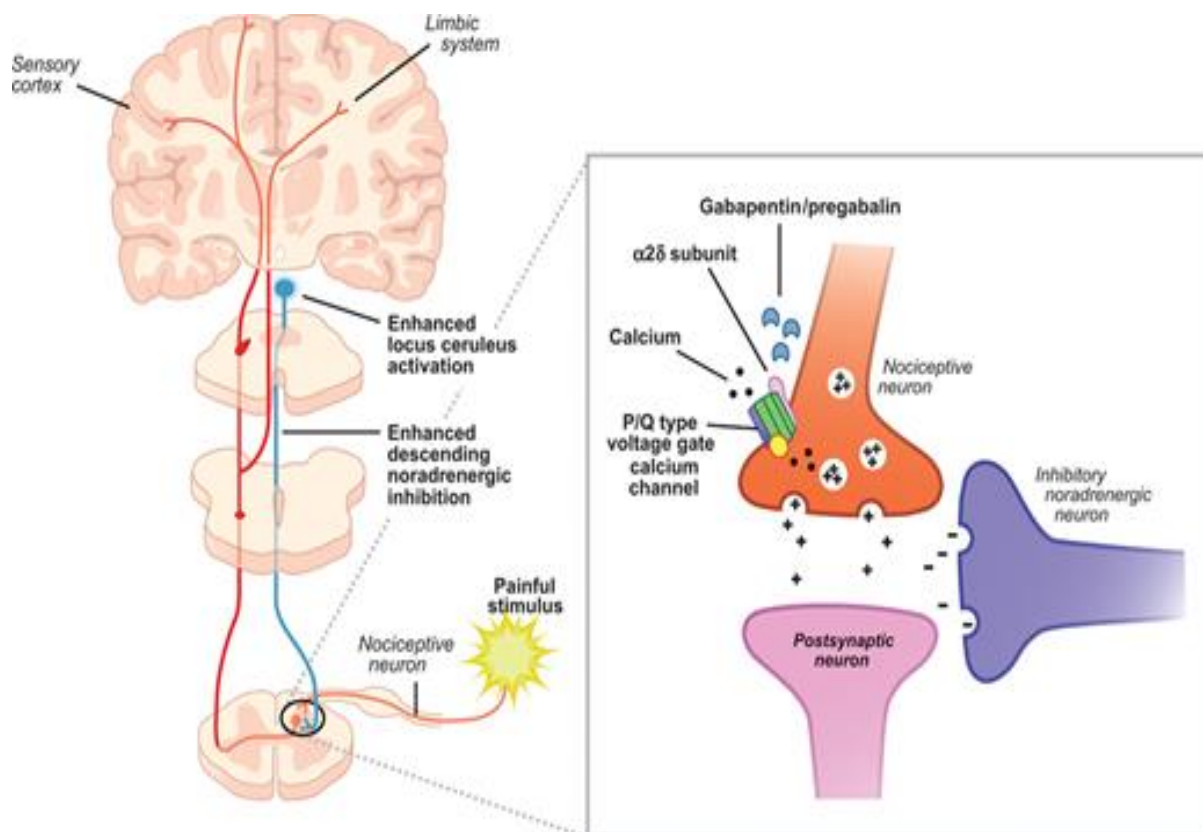
1.6. Pregabalin u dosadašnjim istraživanjima i liječenju boli

Pregabalin je uveden 2004. godine kao potentniji nasljednik antiepileptika gabapentina. On je, dakle, strukturni analog inhibitornog neurotransmitora γ -aminomaslačne kiseline (GABA). Pregabalin se veže na alfa-2-delta podjedinicu kalcijevih kanala smanjujući otpuštanje nekoliko ekscitatorskih neurotransmitora aktiviranih nociceptora, blokirajući na taj način nastanak hiperalgezije i centralne senzitivacije^{56,57}. S druge strane, postoje neki dokazi koji pokazuju antinociceptivni mehanizam djelovanja preko aktivacije noradrenergičnog inhibitornog puta za bol u leđnoj moždini i mozgu⁵⁸.



Slika 6. Gabapentinoidi (pregabalin i gabapentin) ne vežu se na GABA (gama-aminomaslačna kiselina) receptore premda su strukturni analozi iste. Vežu se na alfa-2-delta podjedinicu kalcijevih kanala (preuzeto iz: Schmidt PC1, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1215-21).

Njegova djelotvornost dokazana je u ispitivanjima u dijabetičkoj neuropatiji, postherpetičkoj neuralgiji te ozljedama leđne moždine i donjeg alveolarnog živca⁵⁹. U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana je i kod periferne i kod centralne neuropatske boli opaženo smanjenje boli u prvom tjednu liječenja i održalo se tijekom cijelog trajanja liječenja⁶⁰. Pregabalin ima antikonvulzivne, analgetske i anksiolitičke karakteristike slične gabapentinu, ali s boljim farmakokinetским svojstvima^{61,62}. Smatra se da ima i jače djelovanje od gabapentina, ali uz manje nuspojava⁶³.



Slika 7. Mehanizam za kojeg se pretpostavlja da je način djelovanja pregabalina i gabapentina (preuzeto iz: Schmidt PC1, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1215-21)

Pregabalin se brzo apsorbira kad se primijeni natašte, a vršne koncentracije u plazmi postižu se jedan sat nakon primjene jedne ili višestrukih doza. Procjenjuje se da bioraspoloživost peroralno primijenjenog pregabalina iznosi više od 90 % i ne ovisi o dozi. Nakon ponovljene primjene stanje dinamičke ravnoteže postiže se za 24 do 48 sati. Brzina apsorpcije pregabalina smanjuje se kada se lijek primjenjuje s hranom, međutim, primjena pregabalina s hranom nema klinički značajnog učinka na opseg apsorpcije pregabalina. Pregabalin se ne veže za proteine u plazmi. Metabolizam pregabalina u ljudi je zanemariv. Nakon primjene doze radioaktivno označenog pregabalina oko 98 % radioaktivnosti ustanovljene u mokraći bio je nepromijenjeni pregabalin. Dakle, pregabalin se iz sustavne cirkulacije primarno odstranjuje nepromijenjen putem bubrega. Prosječno poluvrijeme eliminacije pregabalina iznosi 6,3 sata. Klirens pregabalina iz plazme i bubrežni klirens upravo su razmjerni klirensu kreatinina. Klirens pregabalina smanjuje se starenjem. To smanjenje klirensa pregabalina u skladu je sa

smanjenjem klirensa kreatinina povezanim s rastućom dobi. Klinička ispitivanja pokazuju da spol nema klinički značajnog utjecaja na koncentracije pregabalina u plazmi⁶⁰.

Niz istraživanja u posljednjih desetak godina je procjenjivalo efikasnost i neželjene učinke (nuspojave) pregabalina u sprečavanju/smanjenju akutne postoperativne boli⁶⁴⁻⁷⁸. Međutim, ova istraživanja su donijela oprečne rezultate, najvjerojatnije zbog razlika u vremenu i načinu doziranja te prirodi samih zahvata.

Istraživanje Hilla i suradnika utvrdilo je analgetsko djelovanje 300 mg pregabalina danog postoperativno pacijentima nakon alveotomije umnjaka. Analgetsko djelovanje bilo je dulje od 400 mg ibuprofena. Cheung CW i suradnici zaključili su da postoperativna doza pregabalina od 75mg daje bolji analgetski učinak nego preoperativna doza kod alveotomije umnjaka izvršene pod lokalnom anestezijom.

White i suradnici su istraživali pregabalin u preoperativnim dozama od 75 do 300 mg kod manjih kirurških zahvata. Sve doze proporcionalno visini su pokazale pripadajući sedacijski učinak pregabalina, međutim izostao je postoperativni analgetski učinak.

Pregabalin se u jednokratnoj preoperativnoj dozi od 150 mg pokazao efikasnim u analgeziji nakon gastrektomije laparoskopskom metodom kao i kod zahvata kolestektomije^{67,69}. 100 mg pregabalina preoperativno nije bilo učinkovito u smanjenju postoperativne boli kod manjih kirurških zahvata na uterusu⁷⁰. Kod operativnih zahvata lumbalne laminektomije 150 mg pregabalina prije i poslije zahvata bila je analgetski učinkovita kao i celekoksib⁶⁶. Jokela i suradnici utvrđuju da perioperativna doza od ukupno 600 mg pregabalina smanjuje potrebu za terapijom opioidima u kontroli boli nakon laparoskopski izvedene histerektomije, međutim povećava se pojava nuspojava kod te doze. U istom istraživanju 150 mg pregabalina prije i 150 mg poslije zahvata nije bila učinkovita.

Alimian i suradnici potvrđuju da 300 mg pregabalina preoperativno učinkovito smanjuje intenzitet postoperativne boli, pojavnost mučnine/povraćanja i potrošnje opioida nakon dakriocistorinostomije. Wei LA i suradnici također potvrđuju postoperativnu učinkovitost pregabalina nakon plastičnih zahvata na vjeđi oka već u preoperativnoj dozi od 150 mg.

Singla i suradnici ispitivali su analgetski učinak pregabalina u multicentričnoj studiji na tri različita kirurška modela: operaciji ingvinalne hernije, elektivnoj artroplastici cijelog koljena te histerektomiji. U dvostruko slijepim placebo-kontroliranim ispitivanjima, koje je obuhvatilo ukupno 1233 pacijenta, pregabalin je davan preoperativno i postoperativno u dozi 150 mg/dan i 300 mg /dan, ali nije bilo značajnije razlike u učinku u odnosu na placebo.

Bafna i suradnici zaključuju da preoperativne jednokratne doze i gabapentina (600 mg) i pregabalina (150 mg) značajno produljuju postoperativnu analgeziju, smanjuju potrebu za „rescue“ analgetikom kod elektivnih ginekoloških zahvata u spinalnoj anesteziji.

Cillo JE Jr i suradnici su istraživali analgetski učinak jednokratne preoperativne kombinacije 150 mg pregabalina i 400 mg celekoksiba kod pacijenata podvrgnutim ortognatskoj kirurgiji zbog opstruktivne apneje kod spavanja. Došli su do spoznaje da navedena kombinacija lijekova u odnosu na placebo smanjuje postoperativnu bol i potrošnju opioda postoperativno.

Demirhan je uz 300 mg pregabalina dodao i 8 mg deksametazona i zaključio da postoji analgetski učinak i smanjena potreba za opioidnim pripravcima kod rinoplastike. JH Kim je dokazao analgetski učinak kod septoplastike dajući 150 mg preoperativno i postoperativno. Sagit i suradnici, međutim, tvrde da je kod istog zahvata jednokratna doza od 150 mg, ali i 75 mg pregabalina dovoljna za smanjenje postoperativne boli i potrebe za uzimanjem analgetika. Pregabalin bi se mogao pokazati korisnim kod liječenja orofacijalnih upalnih bolnih stanja prema istraživanju Narite i suradnika na životinjskom modelu. Osim učinkovitog liječenja upalne orofacijalne boli, pregabalin pokazuje djelotvornost i kod facijalne neuropatske i onkološke boli na mišjem modelu⁸¹.

Nekoliko skupina autora pokušala je meta-analizama randomiziranih studija zaključiti ima li perioperativna primjena pregabalina učinka na postoperativnu bol. Gilron tvrdi da su gabapentin i pregabalin efikasni u liječenju neuropatske, ali i postoperativne boli. To su potvrdili i Tiipana i suradnici. Međutim, doza i trajanje liječenja navedenim lijekovima nije se mogla definirati. Dauri i suradnici su ustvrdili bolji postoperativni analgetski učinak pregabalina od placeba u dva od tri pronađena istraživanja. Prema navodu nema jasnih dokaza učinkovitosti 150 mg pregabalina kod akutne postoperativne boli već isključivo kod neuropatske boli.

Zhang i suradnici zaključuju kako perioperativna primjena pregabalina značajno smanjuje upotrebu opioda u prvih 24 sata nakon operativnog zahvata. Smanjuje se i učestalost postoperativnog povraćanja, međutim, pronalaze i češće smetnje s vidom. Engelman nadodaje da je povećani rizik od vrtoglavice, ali da se također smanjuje učestalost povraćanja i postoperativne mučnine. Zaključuje da je najmanja efektivna doza pregabalina između 225 i 300 mg na dan. Clarke potvrđuje korisnost pregabalina ne samo kod akutne postoperativne boli nego i kod prevencije kronične postoperativne boli.

Eipe i suradnici sugeriraju da bi pregabalin mogao biti korisna komponenta multimodalne analgezije kod nekih akutnih postoperativnih bolnih stanja te preporučaju algoritam koji bi mogao koristan pri upotrebi pregabalina.

Schmidt u preglednom radu analizira i uspoređuje perioperativno davanje gabapentoida. Zaključuje da gabapentin bolje analgetski djeluje od pregabalina. Minimalna preoperativna doza pregabalina trebala bi biti 300 mg, najmanje 2 sata prije zahvata, a idealno i do 8 sati preoperativno s obzirom na to da tek nakon tog vremena doseže maksimalnu koncentraciju u cerebrospinalnom likvoru. Preporuča postoperativno davanje gabapentoida onda kada se očekuje intenzivna i duga postoperativna bol kao kod primjerice torakotomija.

Mishriky i suradnici su proveli sistematski pregled i meta-analizu analgetskog učinka perioperativnog davanja pregabalina. Sve doze davanog pregabalina (od 75 mg do 300 mg) pokazale su analgetski učinak unutar 24 sata od operativnog zahvata. Pacijenti koji su dobivali pregabalin imali su manju učestalost mučnine, nagona na povraćanje i svrbeži, ali veću učestalost vrtoglavice, sedacije i zamagljenog vida. Nije bilo razlike u analgetskom učinku kada se usporedi jednokratno davanje i postoperativni nastavak terapije pregabalinom.

2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Aдекватna postoperativna analgezija i dalje ne zadovoljava te ne prestaje biti fokusom mnogih istraživanja. Unatoč mnogim dostupnim analgeticima, kao i adjuvantnim analgetskim pripravcima, pacijenti trpe različite intenzitete boli u različitim vremenskim okvirima.

Ovo istraživanje ima svrhu ispitati učinak jednokratne preoperativne doze pregabalina (150 mg) u sprječavanju/smanjenju akutne postoperativne boli i kvantificirati potrebu za dodatnim uzimanjem analgetika nakon oralnokirurških zahvata.

Ciljevi istraživanja su:

1. ispitati je li preoperativnih 150 mg pregabalina učinkovito u smanjenju akutne postoperativne boli nakon elektivnih oralnokirurških zahvata
2. ispitati je li preoperativna jednokratna doza 150 mg pregabalina smanjuje potrebu za količinom postoperativnih analgetika
3. procijeniti smanjuje li pregabalin u odnosu na placebo pojavnost postoperativne mučnine, povraćanja, vrtoglavice i zamućenog vida

Hipoteza je da će doći do smanjenja akutne postoperativne boli kod pacijenata koji su primili jednokratnu dozu (150 mg) pregabalina u odnosu na placebo kao i smanjenje potrebe za uzimanjem dodatnih doza analgetika nakon oralnokirurških zahvata u odnosu na kontrolnu skupinu.

Posebnost i izvornost ovog istraživanja leže u činjenici da se prema dostupnoj literaturi niti jedno drugo istraživanje do sada nije bavilo ispitivanjem jednokratne preoperativne primjene pregabalina u dozi od 150 mg u sprječavanju/smanjenju boli nakon oralnokirurških zahvata izvršenim pod općom endotrahealnom anestezijom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno na Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta u razdoblju od rujna 2013. do prosinca 2014. godine. Radilo se o prospektivnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom istraživanju kako bi se procijenila analgetska efikasnost i sigurnost primjene jednokratne preoperativne doze pregabalina od 150 mg.

Prije početka istraživanja pribavljene su potrebna odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava i Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Studiju je provodio jedan istraživač, doktor dentalne medicine, specijalist oralne kirurgije. Potencijalni ispitanici bili su zamoljeni da dobrovoljno sudjeluju u istraživanju nakon što im je istraživač izložio svrhu istraživanja, koristi i moguće rizike za svakog ispitanika.

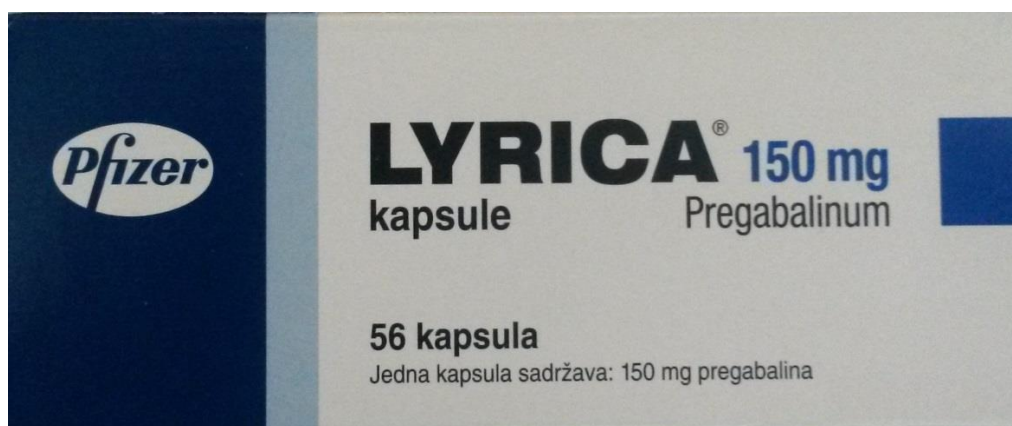
Svi su pacijenti hospitalizirani radi elektivnog oralnokirurškog zahvata u općoj endotrahealnoj anesteziji. Dob pacijenta je obuhvaćala raspon od 18 do 60 godine starosti, ukupno njih 71 podijeljeno slučajnim odabirom u dvije skupine, 35 u pregabalinskoj i 36 u placebo skupini. Nakon anesteziološkog pregleda proveden je standardizirani postupak opće endotrahealne anestezije pacijenata koji su pripadali skupinama ASA I i ASA II.

Ispitanici koji su zadovoljili prethodno navedene kriterije imali su pravo i mogućnost odbiti sudjelovati u istraživanju ili odustati u bilo kojoj fazi istoga, a oni koji su dali usmeni pristanak, bili su zamoljeni da ga potvrde u pisanom obliku.

Svrstavanje pacijenta provedeno je slučajnim odabirom u jednu od dvije istraživačke skupine (pregabalin i placebo) vodeći računa o podjednakoj raspodjeli pacijenata u dvjema skupinama prema dobi ispitanika, spolu i vrsti zahvata.

Iz istraživanja su bili isključeni pacijenti:

1. s dokazanom preosjetljivošću na pregabalin
2. s klinički nekontroliranim kardiovaskularnom bolestima ili dijabetesom
3. poremećajima bubrega
4. dekompenziranim stanjima i bolestima jetre
5. liječeni zbog kronične boli
6. trudnice i dojilje
7. koji su u periodu 24 sata prije zahvata uzimali neku vrstu analgetika



Slika 8. Komercijalni pripravak pregabalina (Lyrica, Pfizer, SAD) korišten u istraživanju

Placebo pripravak i pregabalin kapsula od 150 mg (Lyrica, Pfizer, SAD) nabavljeni su od strane istraživača u vlastitom financijskom trošku. Placebo pripravak je pripremljen na način da je izvorna kapsula pregabalina rastavljena, zatim ispražnjena i na kraju ponovno napunjena u jednakoj masi s laktozom. Navedene kapsule ordinirane su 1 sat prije operativnog zahvata peroralnim putem gutljajem vode na odjelu Klinike slučajnim odabirom u pripremljenim neprozirnim omotnicama tako da ni istraživač, a ni pacijent nije znao što se nalazi u omotnici. Procjena postoperativne boli provodila se na prethodno pripremljenom formularu vizualnom analognom skalom (VAS) 2, 6, 12 i 24 sata nakon operacije. U slučaju nedovoljne postoperativne analgezije evidentirana je potreba/želja pacijenta i vrijeme za dodatnim analgetikom te su se isti podaci unosili u navedeni formular. Pacijenti su preoperativno upozoreni i posavjetovani da može doći do nuspojava koje lijek izaziva. Također su zamoljeni da bilo koje od već poznatih nuspojava, kao i bilo kakve subjektivne smetnje tijekom bolničkog boravka prijave nadležnoj medicinskoj osobi. Osim praćenja intenziteta boli putem vizualne analogne skale, količine i vremena uzimanja postoperativnog analgetika, u istraživački obrazac su unošeni podaci o trajanju oralnokirurškog zahvata, dozi apliciranog lokalnog anestetika, količini korištenog Fentanyla, tjelesnoj masi pacijenta i eventualne nuspojave.

Kirurški zahvati svrstani su u 6 kategorija: alveotomije umnjaka, cistektomije u gornjoj čeljusti, cistektomije u donjoj čeljusti, cistektomije u gornjoj i donjoj čeljusti, operacija oroantralne fistule s radikalnom operacijom sinusa po Caldwell-Lucu te ekscizije benignih tumora usne šupljine.

Alveotomija umnjaka provodila se na standardizirani način, najprije se odizao mukoperistalni režanj, brusila se alveolarna kost, potom je uslijedila ekstrakcija sa ili bez separacije zuba. Mukoperiostalni režanj vraćao se na prvobitni položaj i učvrstio resorptivnim šavima za ostatak mekog tkiva.

Cistektomija je postupak koji se provodi načinom koji ovisi o lokalizaciji i veličini ciste. Postupak obuhvaća odizanje mukoperiosta, brušenje alveolarne kosti, uklanjanja cistične ovojnice. Potom slijedi primarno zatvaranje rane s postavom sukcijske ili bez nje. U slučaju da se cista nalazi u mandibuli, da zahvaća veliki obujam čeljusti ili se smatra da cjelovito ljuštenje nije provedivo ili može kompromitirati okolne strukture provodi se postupak marsupijalizacije ili dekompresije.

Kod operacije oroantralnih fistula i sinusa provodili smo postupak ekscizije fistuloznog kanala nakon čega je uslijedio otvoreni pristup kroz *fossu caninu* u maksilarni sinus. Upalno promijenjena sluznica sinusa se uklonila kiretažom, sinus se tamponirao jodoform gazom i izvodio na donji nosni hodnik. Rana u ustima zatvarana je primarno.

Ekscizija benignih tumora u ustima vršena je elektronožem. Po eksciziji tumorozne tvorbe se najprije učinila hemostaza elektrokauterom, a potom se rana prekrivala jodoform gazom s ciljem promicanja sekundarnog cijeljenja. Jodoform gaza se uklanjala s rane za 10 do 14 dana. Prije svakog od navedenih kirurških zahvata učinjena je infiltracija operativnog područja lokalnim anestetikom (Lidokain, Belupo, Hrvatska). Količina lokalnog anestetika ovisila je o veličini područja te se unosila u istraživački obrazac.

3.2. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Napravljena je analiza normalnosti raspodjele podataka (Smirnov-Kolmogorovljev test) te su se shodno dobivenim rezultatima primijenili odgovarajući neparametrijski statistički testovi i načini prikaza podataka. Kvantitativni podaci su prikazani kroz aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno medijane i interkvartilne raspone. Kategorijski podaci su prikazani kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih skupina su se procijenile Mann-Whitney U testom. Razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina analizirala se Hi-kvadrat testom. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics verzija 21.

4. REZULTATI

Tablica 1. Opisna statistika ispitivane i kontrolne skupine s obzirom na ispitivane kategorijske varijable: χ^2 test

		Skupina					
		Placebo		Pregabalin		UKUPNO	
		N	%	N	%	N	%
Spol	Muški	21	58,3	18	51,4	39	54,9
	Ženski	15	41,7	17	48,6	32	45,1
Vrsta zahvata	alv umnjaka	6	16,7	2	5,7	8	11,3
	cist maks	13	36,1	9	25,7	22	31,0
	cist maks i mand	2	5,6	3	8,6	5	7,0
	cist mand	12	33,3	17	48,6	29	40,8
	fistula i sinus	2	5,6	2	5,7	4	5,6
	Tm	1	2,8	2	5,7	3	4,2
Post-op analgetik*	Ne	8	22,2	16	45,7	24	33,8
	Da	28	77,8	19	54,3	47	66,2
Vrijeme post-op uzimanja analgetika (≤ 1 h)*	>1h	10	35,7	13	68,4	23	48,9
	≤ 1 h	18	64,3	6	31,6	24	51,1
Broj uzimanja analgetika	0	8	22,2	16	45,7	24	33,8
	1	14	38,9	11	31,4	25	35,2
	2	8	22,2	6	17,1	14	19,7
	3	4	11,1	2	5,7	6	8,5
	4	2	5,6	0	,0	2	2,8
Vrsta analgetika	Bez analgetika	8	22,2	16	45,7	24	33,8
	Ketoprofen	18	50,0	13	37,1	31	43,7
	Diklofenak	10	27,8	6	17,1	16	22,5
Nuspojave	Ne	34	94,4	34	97,1	68	95,8
	Da	2	5,6	1	2,9	3	4,2

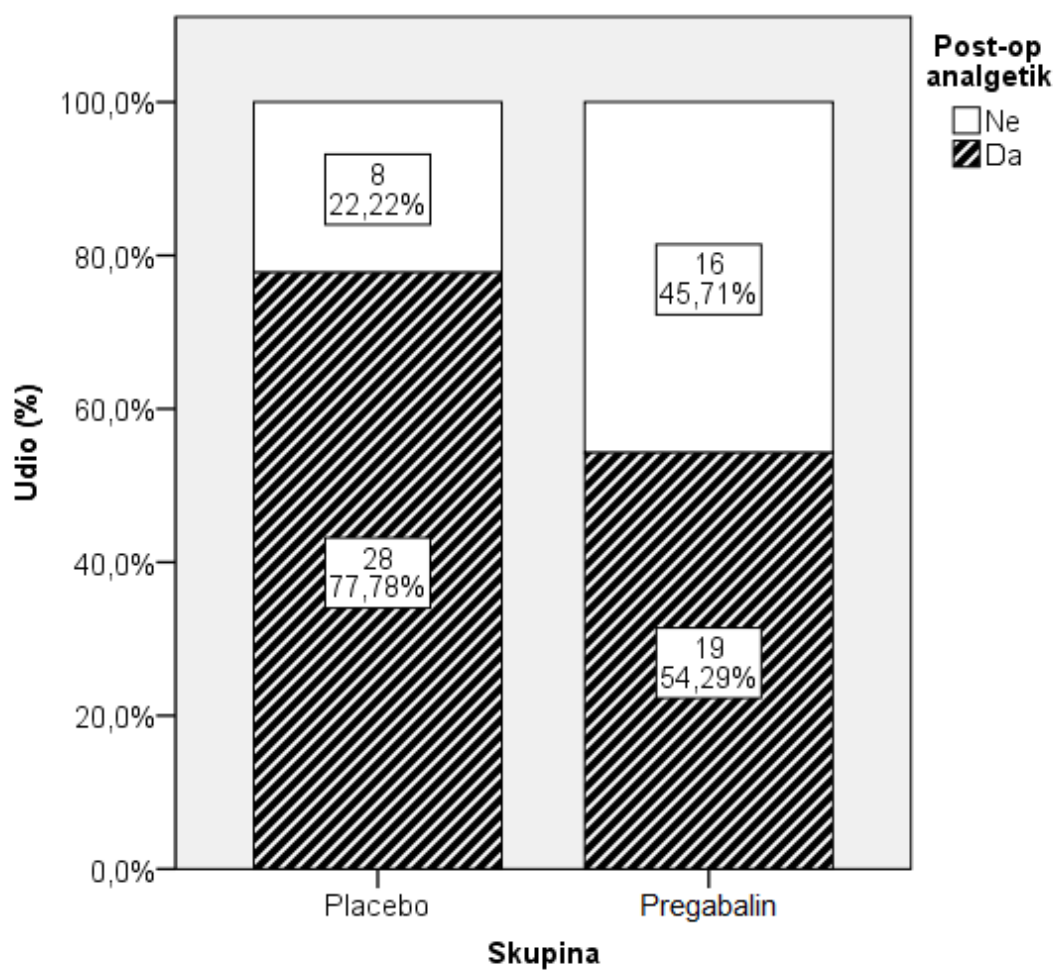
* $P < 0,05$; post-op – postoperativni; alv umnjaka - alveotomija umnjaka; cist mand - cistektomija mandibule; cist maks - cistektomija maksile, cist mand i maks - cistektomija mandibule i maksile, tm - uklanjanje benignog tumora; fistula i sinus - ekscizija oroantralne fistule i radikalna operacija sinusa po Caldwell-Lucu

Tablica 1. Prikazuju se razlike ispitivane i kontrolne skupine s obzirom na ispitivane kategorijske varijable. Značajno veće vrijednosti u uzimanju analgetika nakon operacije zabilježene su u skupini koja je uzimala placebo u odnosu na pregabalin: 28 (77,8 %) naprema 19 (54,3 %) ispitanika, $P = 0,036$. Također, u skupini koja je uzimala placebo, značajno je češće korišten analgetik unutar prvog sata u odnosu na skupinu koja je uzimala pregabalin: 18 (64,3

%) naprema 6 (31,6 %). Ispitivana i kontrolna skupina se nisu značajno razlikovale po spolu (51,4% naprema 58,3% muškaraca; $P=0,559$), vrsti zahvata (najčešća procedura bila je cistektomija mandibule – 33,3% u kontrolnoj i 48,6% u ispitivanoj skupini; $P=0,534$), broju uzimanja analgetika (kada se gleda kao kategorijska varijabla, $P=0,202$), vrsti analgetika (iako je u kontrolnoj skupini najčešće uziman ketoprofen, 18 (50,0%) ispitanika, to se nije značajno razlikovalo od ispitivane skupine koja je najčešće nije uzimala analgetike: 16 (45,7%); $P=0,108$) te nuspojavama (koje su u obje skupine bile podjednako rijetke, 5,6% naprema 2,9%; $P=0,572$). Značajne razlike prikazane su na Slikama 9. i 10.

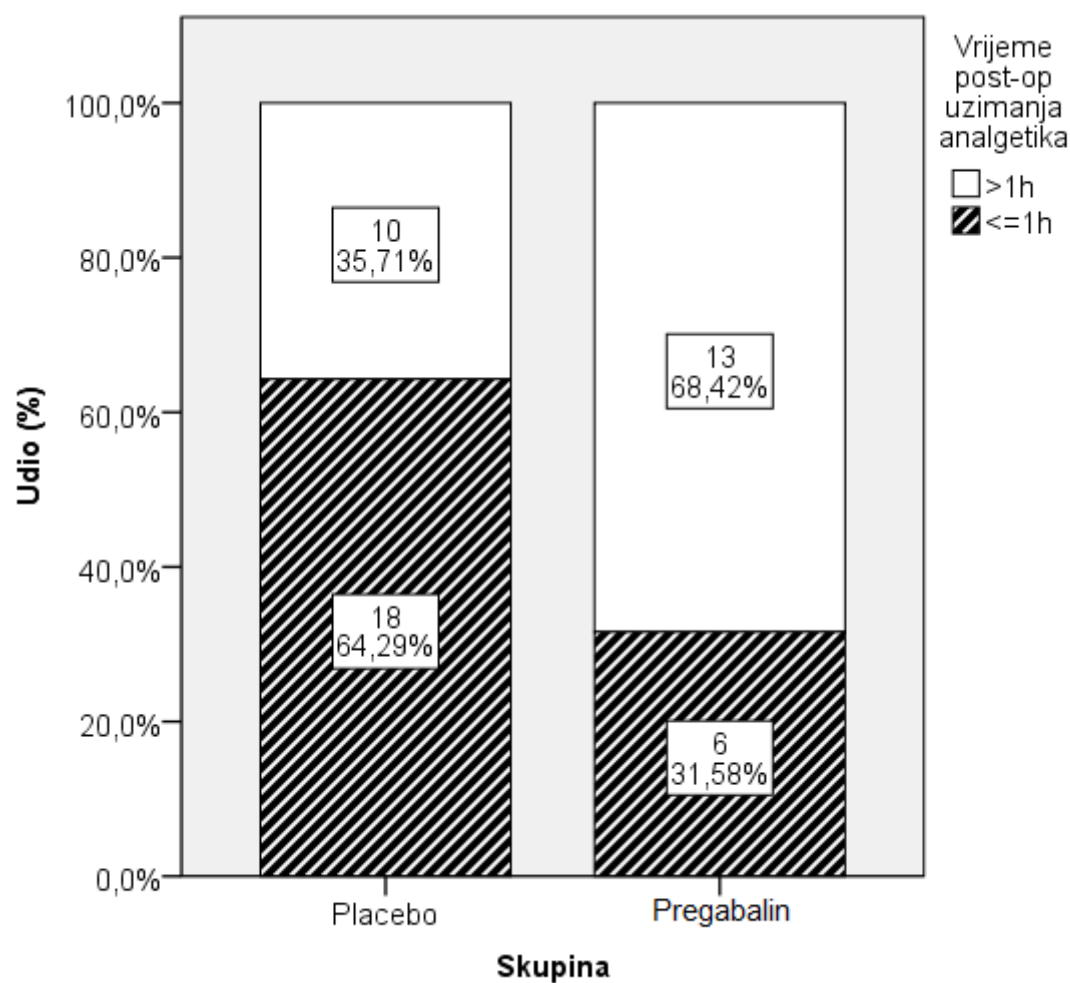
Tablica 2. Vrijednosti X^2 testa iz Tablice 1.

		Skupina
Spol	X^2 test	0,342
	df	1
	P	0,559
Vrsta zahvata	X^2 test	4,109
	df	5
	P	0,534
Post-op analgetik	X^2 test	4,377
	df	1
	P	0,036
Vrijeme post-op uzimanja analgetika ($\leq 1h$)	X^2 test	4,846
	df	1
	P	0,028
Broj uzimanja analgetika	X^2 test	5,966
	df	4
	P	0,202
Vrsta analgetika	X^2 test	4,460
	df	2
	P	0,108
Nuspojave	X^2 test	0,319
	df	1
	P	0,572



Slika 9. Razlike u učestalosti uzimanja analgetika nakon operacije između ispitivane i kontrolne skupine

Prikazano je značajno češće uzimanje postoperativnog analgetika u skupini koja je primila samo placebo.



Slika 10. Razlika u vremenu uzimanja analgetika nakon operacije između ispitivane i kontrolne skupine

Prikazano je kako skoro dvije trećine ispitanika koji su bili u kontrolnoj (placebo) skupini uzelo post-operativni analgetik u vremenu manjem od jednog sata nakon operacije, dok je u skupini koja je primila pregabalin učestalost uzimanja unutar prvog sata bila dvostruko manja.

Tablica 3. Opisna statistika ispitivane i kontrolne skupine s obzirom na ispitivane kvantitativne varijable: Mann-Whitney U test

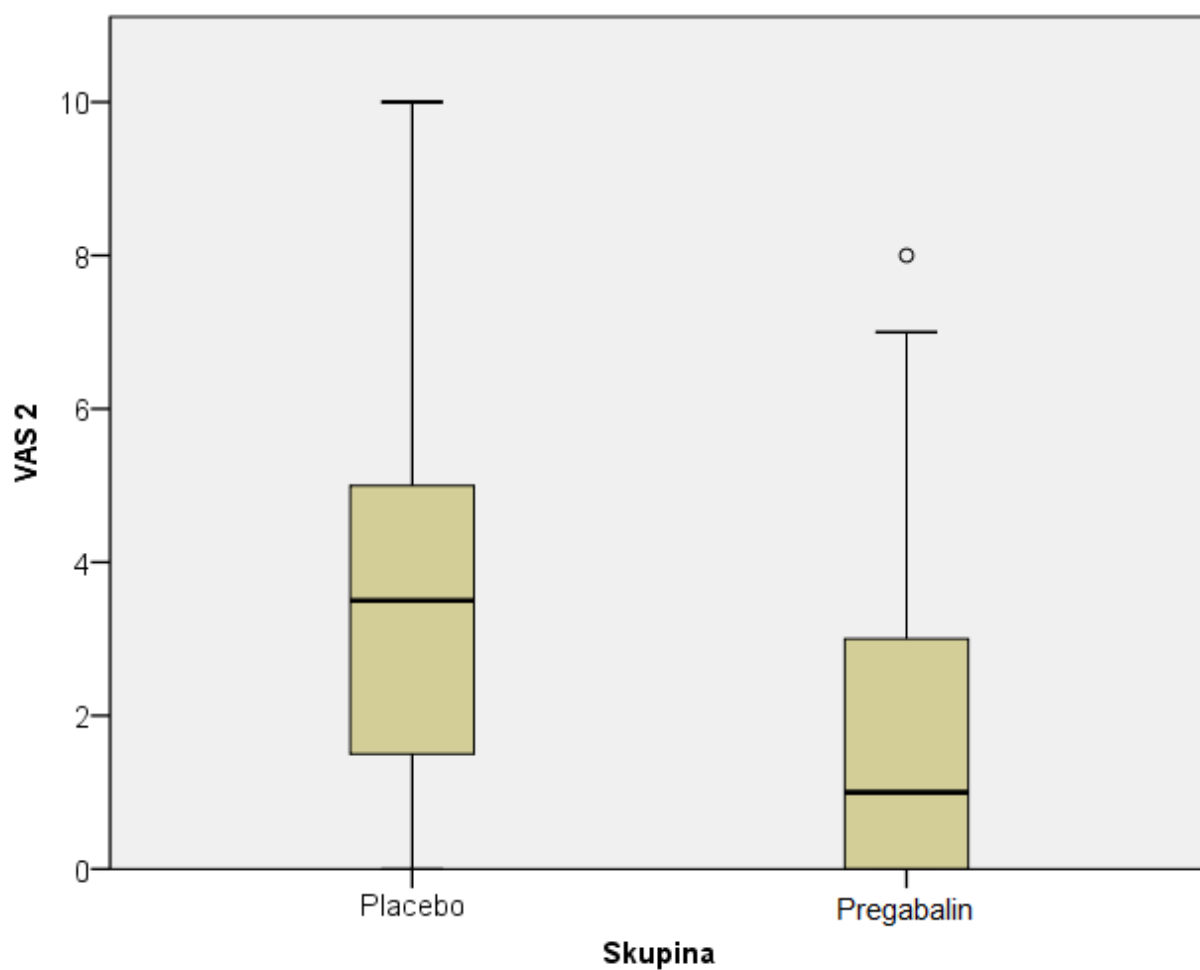
Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
							25.	Medijan	75.
Težina (kg)	Plc	36	74,97	16,67	47,00	110,00	63,00	72,00	85,00
	Pgb	35	76,37	12,84	53,00	102,00	65,00	77,00	85,00
Dob (godine)	Plc	36	37,53	13,42	18,00	59,00	24,25	35,00	51,00
	Pgb	35	42,66	13,73	18,00	65,00	32,00	40,00	55,00
Količina lokalnog anestetika (lidokaina u mg)	Plc	36	61,03	31,40	10,00	160,00	40,00	64,00	80,00
	Pgb	35	60,60	21,43	10,00	120,00	40,00	64,00	80,00
Količina Fentanyl	Plc	36	0,19	0,03	0,10	0,25	0,15	0,20	0,20
	Pgb	35	0,17	0,05	0,10	0,30	0,15	0,20	0,20
Trajanje zahvata (min)	Plc	36	49,58	16,66	25,00	105,00	40,00	45,00	58,75
	Pgb	35	54,71	24,97	15,00	135,00	40,00	45,00	65,00
VAS 2*	Plc	36	3,44	2,51	0,00	10,00	1,25	3,50	5,00
	Pgb	35	1,89	2,30	0,00	8,00	0,00	1,00	3,00
VAS 6	Plc	36	1,61	2,37	0,00	8,00	0,00	0,00	2,00
	Pgb	35	1,51	2,17	0,00	9,00	0,00	1,00	3,00
VAS 12	Plc	36	1,36	1,93	0,00	6,00	0,00	0,00	2,00
	Pgb	35	0,66	1,30	0,00	5,00	0,00	0,00	1,00
VAS 24	Plc	36	1,67	2,07	0,00	9,00	0,00	1,00	3,00
	Pgb	35	0,91	1,34	0,00	4,00	0,00	0,00	2,00
Broj uzimanja analgetika *	Plc	36	1,39	1,13	0,00	4,00	1,00	1,00	2,00
	Pgb	35	0,83	0,92	0,00	3,00	0,00	1,00	1,00
Vrijeme uzimanja prvog analgetika od operacije (sati)*	Plc	28	1,77	2,36	0,00	12,00	0,50	1,00	2,00
	Pgb	19	6,08	6,77	0,50	22,00	0,50	3,00	9,00

*P<0,05; Plc – placebo; Pgb – pregabalin

Tablica 3. prikazuje opisnu statistiku ispitivane i kontrolne skupine s obzirom na ispitivane kvantitativne varijable. Značajne razlike zabilježene su u vrijednostima VAS u drugom satu nakon operacije (veće vrijednosti u skupini koja je uzimala placebo: 3,5 (IQR: 1,25-5,00) u odnosu na pregabalin: 1,00 (IQR:0,00-3,00), $P=0,005$), broju uzimanja analgetika (kada se gleda kao kvantitativna vrijednost) te vremenu uzimanja analgetika od operacije (u skupini koja je uzimala pregabalin značajno su kasnije uzimali analgetik: 3,00 (IQR: 0,50-9,00) sati naprema 1,00 (IQR 0,50-2,00) sati u skupini koja je primala placebo, $P=0,019$). Gledajući broj uzimanja analgetika, iako su medijani identični, interkvartilni raspon (IQR) je veći u skupini koja je uzimala placebo što upućuje da su se u toj skupini i češće uzimali analgetici, $P=0,029$. Značajne su razlike prikazane na Slikama 11., 12. i 13. Također, nema značajnih razlika u ostalim varijablama (težina, dob, količina lokalnog anestetika, količina fentanila i trajanje zahvata) što, uz podatke iz Tablice 1. govori u prilog dobro odabranoj ispitivanoj i kontrolnoj skupini.

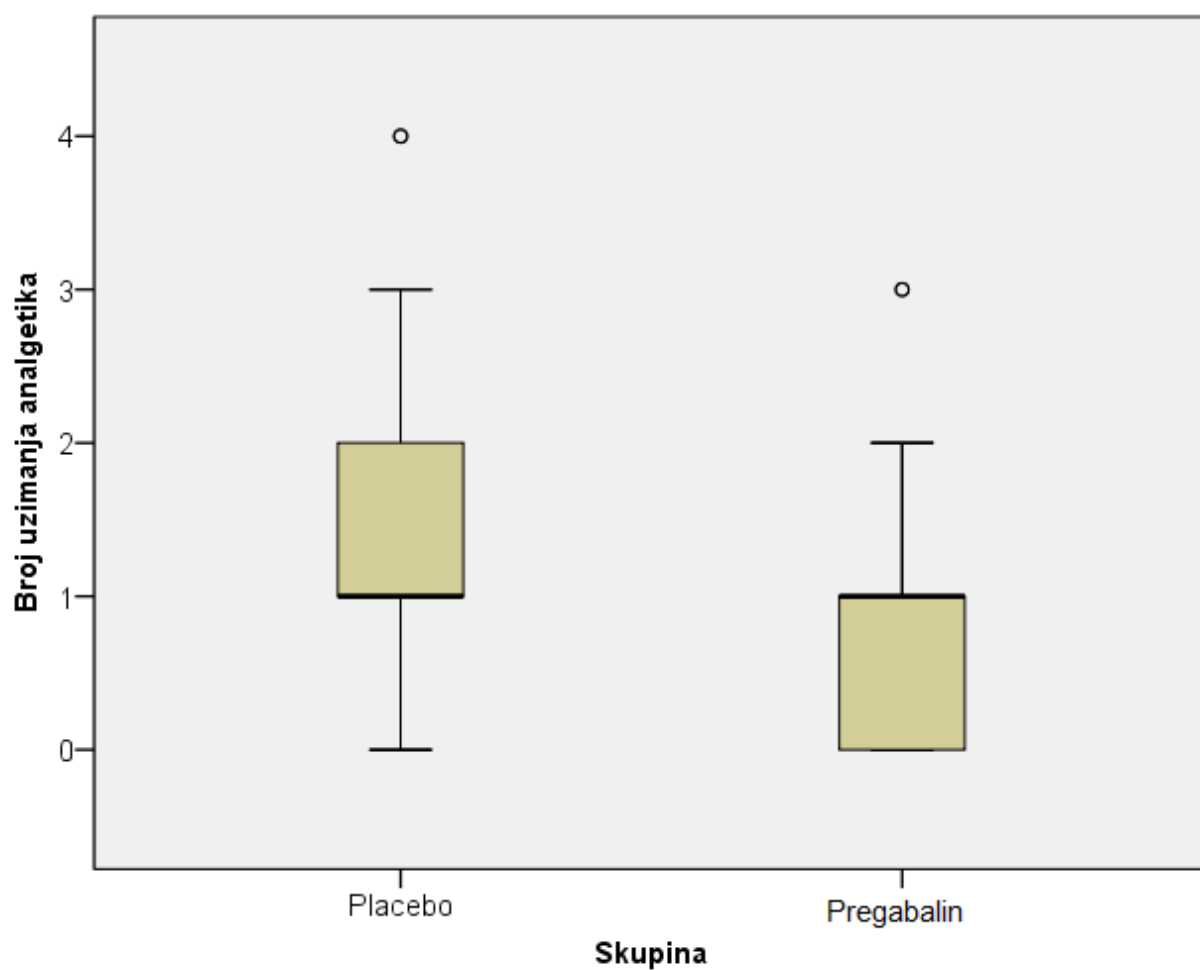
Tablica 4. Vrijednosti Mann-Whitney U testa iz Tablice 3.

	Mann-Whitney U	Z	P
Težina (kg)	584,00	-0,53	0,596
Dob (godine)	484,00	-1,68	0,093
Količina lokalnog anestetika (lidokaina u mg)	587,00	-0,50	0,615
Količina Fentanyla	461,00	-1,13	0,133
Trajanje zahvata (min)	572,00	-0,67	0,502
VAS 2	392,50	-2,78	0,005
VAS 6	609,00	-0,26	0,795
VAS 12	502,00	-1,73	0,084
VAS 24	492,50	-1,71	0,087
Broj uzimanja analgetika	449,00	-2,18	0,029
Vrijeme uzimanja analgetika	160,00	-2,34	0,019



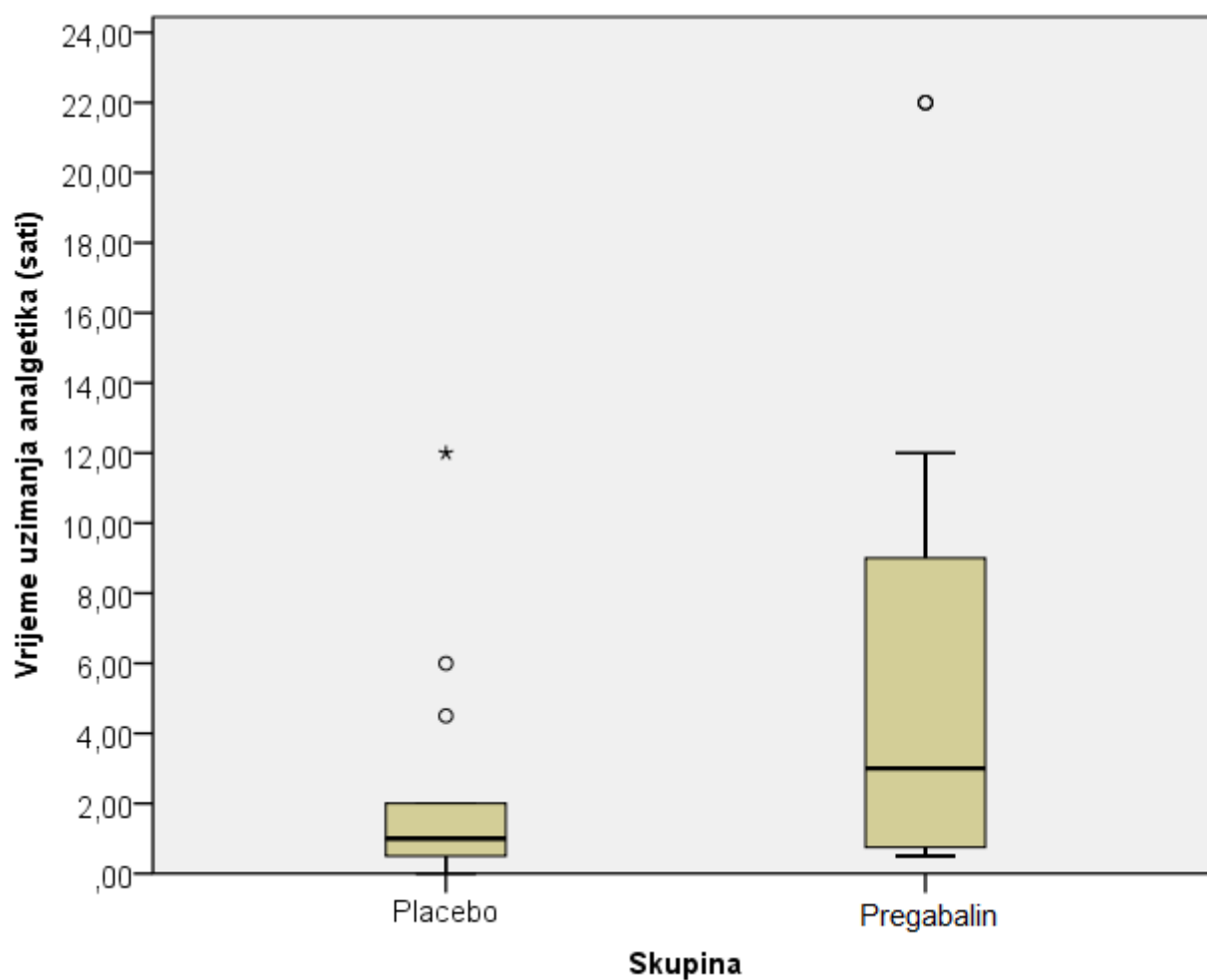
Slika 11. Razlike u vrijednostima VAS 2 između ispitivane i kontrolne skupine: Box i Whiskerov plot

Na Slici 11 prikazane su značajne razlike u vrijednostima VAS u drugom satu nakon operacije (veće vrijednosti u skupini koja je uzimala placebo: 3,5 (IQR: 1,25-5,00) u odnosu na pregabalin: 1,00 (IQR:0,00-3,00); $P=0,005$).



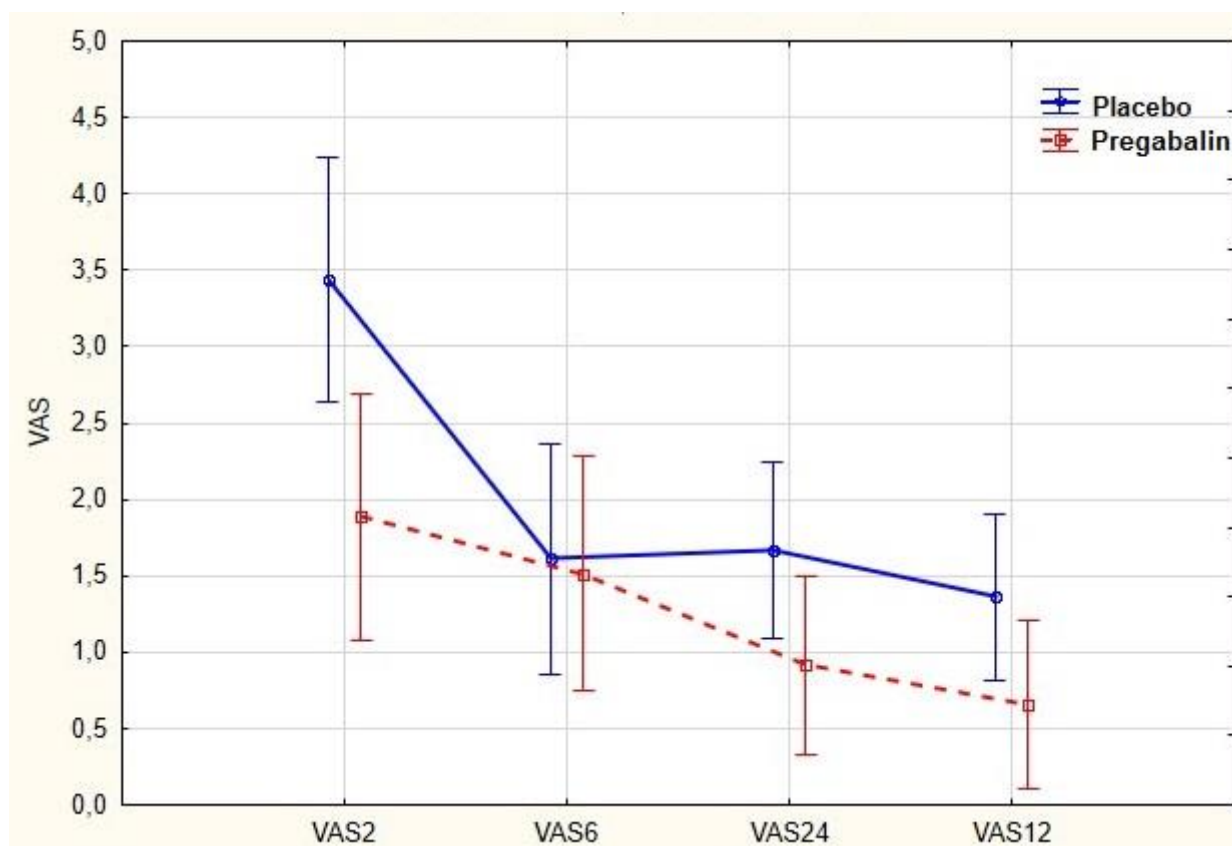
Slika 12. Razlike u broju uzimanja analgetika između ispitivane i kontrolne skupine: Box i Whiskerov plot

Na Slici 12 prikazane su značajne razlike u broju uzimanja analgetika - iako su medijani identični (1,00), interkvartilni raspon (IQR) je značajno veći u skupini koja je uzimala placebo; $P=0,029$.

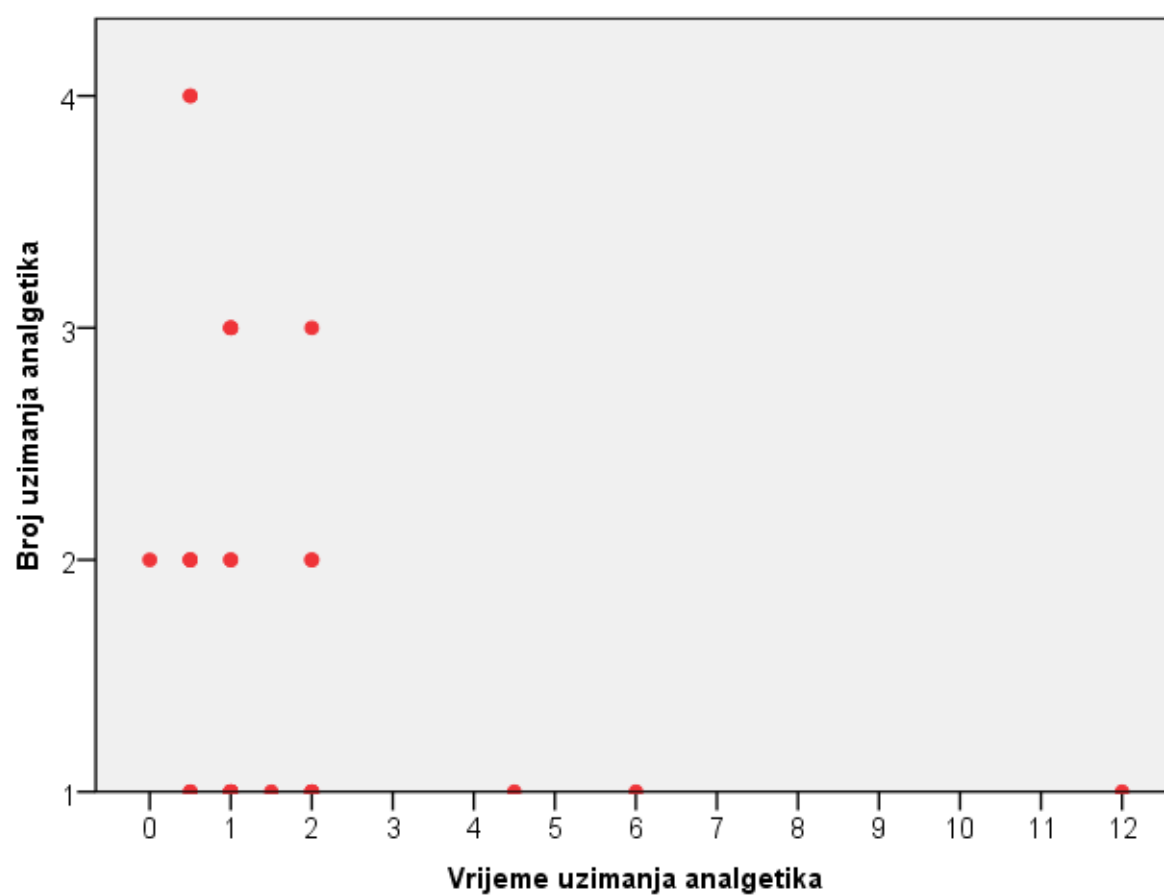


Slika 13. Razlike u vremenu uzimanja prvog analgetika nakon operacije: Box i Whiskerov plot

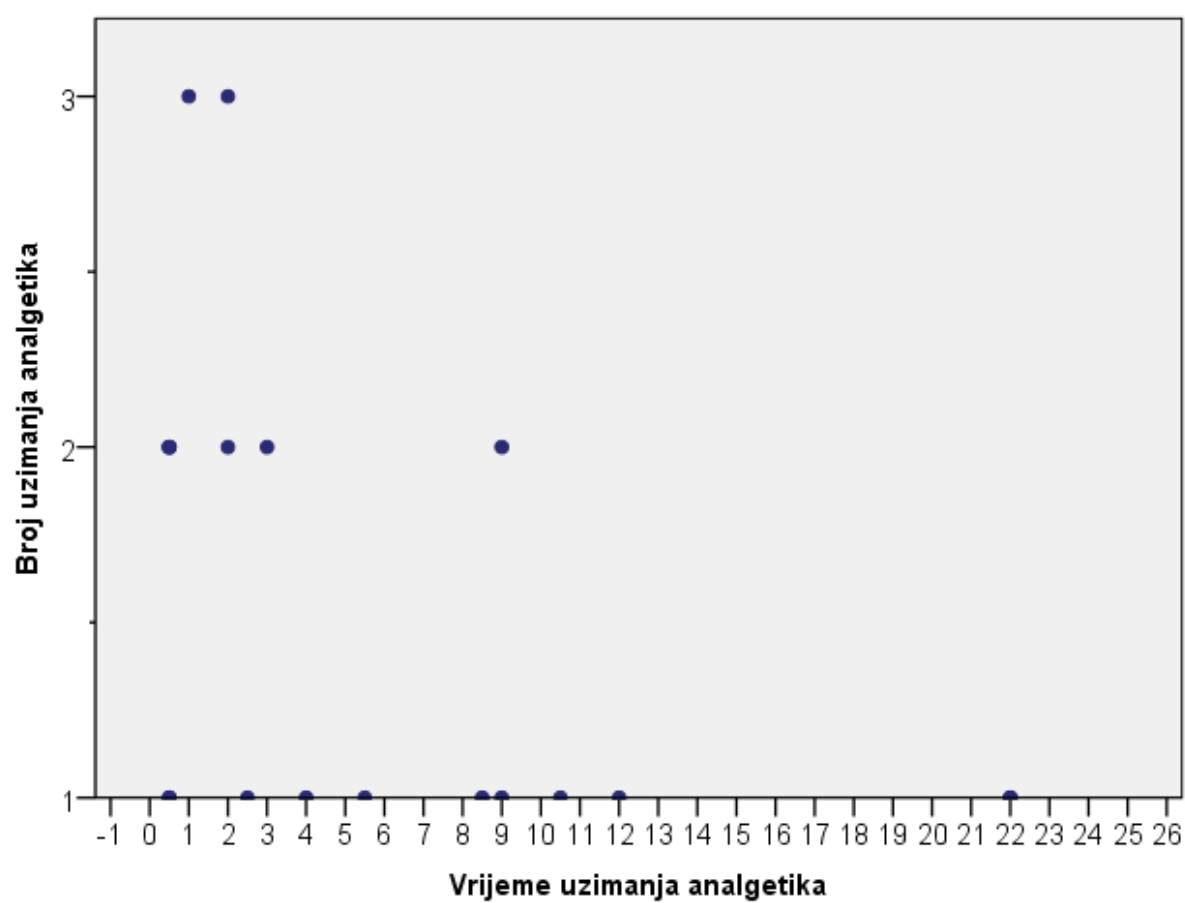
Slika 13 prikazuje razlike u vremenu uzimanja prvog analgetika nakon operacije. U skupini koja je uzimala pregabalin značajno su kasnije uzimali analgetik: 3,00 (IQR: 0,50-9,00) sati naprema 1,00 (IQR 0,50-2,00) sati u skupini koja je primala placebo, $P=0,019$.



Slika 14. Prikazuju se razlike u dinamici VAS skora između ispitivanih skupina. Okomite linije prikazuju 95% intervale pouzdanosti pojedinih aritmetičkih sredina. Dinamika VAS skorova u ispitivane i kontrolne skupine je slična, izuzev značajne razlike u VAS2, odnosno na samom početku mjerenja. Nakon 6 sati dolazi do izjednačavanja VAS skorova iako su konstantno veće vrijednosti (ali bez statističke značajnosti) u skupini koja je primala placebo.



Slika 15. Povezanost broja uzimanja analgetika s vremenom uzimanja u skupini koja je primila placebo



Slika 16. Povezanost broja uzimanja analgetika s vremenom uzimanja u skupini koja je primila pregabalin

Postoperativna bol ne prestaje i dalje biti temom mnogih istraživanja. To je sasvim očekivano i opravdano s obzirom na spoznaju da je oko polovice kirurških pacijenata trpi neku vrstu postoperativne boli. Multimodalna analgezija je koncept koji se koristi kao temelj i polazište svakog liječenja i suprimiranja postoperativne boli. Temelji se na strategiji postizanja dovoljne analgezije korištenjem različitih vrsta analgetika koji bi trebali djelovati aditivno ili sinergistički. Naime, djelovanjem različitih vrsta analgetika djeluje se na različitim nivoima i različitim receptorima živčanog sustava koji sudjeluju u prijenosu ili modulaciji bolnih signala. Također se tim načinom koriste manje doze pojedinih analgetika i smanjuje vjerojatnost za pojavom neželjenih učinaka svakog od korištenih analgetika^{6,32}. Osim standardnih elemenata multimodalne analgezija (lokalni anestetik, NSAIL, paracetamol, blagi i jaki opiodi) sve više se istražuju druga moguća analgetska sredstva ili tvari koje djeluju adjuvantno u analgeziji kako bi se u najmanju ruku smanjilo, ako ne i isključilo trpljenje postoperativne boli. Time bi se ponajprije olakšao i uljepšao boravak u zdravstvenim ustanovama te poboljšala kvaliteta života po otpustu. Nadalje, skratilo bi se vrijeme hospitalizacije, umanjili troškovi za boravak, ali i troškovi za dodatno medikamentozno liječenje.

Tragom navedenog ovo smo istraživanje proveli s ciljem otkrivanja učinka pregabalina u sprječavanju akutne postoperativne boli kod oralnokirurških zahvata. Teško je bilo očekivati da bi pregabalin razriješio sve dvojbe i problematiku postoperativne analgezije, ali svakako smo očekivali napredak u razumijevanju tog mozaika. U literaturi u posljednjih desetak godina postoji nemali broj radova koji su se bavili ili se nastavljaju baviti ulogom pregabalina u sprječavanju akutne postoperativne boli⁶⁴⁻⁷⁸. Vidljivo je da postoji puno lutanja oko pravovremenog i količinski adekvatnog doziranja pregabalina premda je Američka udruga anesteziologa 2013. godine objavila svoje smjernice i naputke za njegovo korištenje u navedenom području. Mi smo se odlučili za jednokratnu preoperativnu dozu od 150 mg jer je velika većina istraživanja krenula s tom dozom i imala zadovoljavajuće, odnosno afirmativne rezultate. Treba istaknuti da je bilo i negativnih rezultata s ovom dozom, međutim, više doze pregabalina su pokazale i veću učestalost nuspojava. Svakako nam je cilj i želja u svakodnevnom liječenju težiti maksimi *primum nil nocere* te smo se slijedom toga zadržali na 150 mg. Osim toga, istraživanje je provedeno na pacijentima u općoj endotrahealnoj anesteziji koji su postoperativno boravili najmanje 24 sata u bolnici. Time smo imali priliku ne samo pratiti i očitavati vrijednosti VAS-a, opservirati pacijenta u kirurškom smislu nego i uočavati eventualne nuspojave pregabalina. Prema navodu proizvođača i HALMED-a najčešće se radi o mučnini i vrtoglavici te se stoga nismo odlučili istraživati učinak pregabalina kod

oralnokirurških zahvata u lokalnoj anesteziji kako su to učinili Hill, Cheung i suradnici. Osim što su zahvati izvršeni u općoj endotrahealnoj anesteziji, svi pacijenti u obje skupine boravili su u bolničkim uvjetima najmanje 24 sata poslije zahvata.

Iz rezultata je jasno uočljivo da je ostvaren prvi cilj ovoga istraživanja. Jednokratna preoperativna doza od 150 mg pregabalina učinkovita je u smanjenju akutne postoperativne boli nakon elektivnih oralnokirurških zahvata. Ponajprije se to odnosi na rani postoperativni period, unutar 6 sati od završetka operativnog zahvata. Medijan na vizualno analognoj skali (VAS) u placebo skupini iznosio je 3,50 dva sata, odnosno 0,00 šest sati postoperativno. U pregabalinskoj skupini te vrijednosti bile su 1,00 dva i šest sati nakon zahvata. Ujedno su i prosječne vrijednosti VAS kod mjerenja 6 sati poslije operacije bile najbliže jedna drugoj u dvije promatrane skupine. Zašto dolazi do značajne razlike kod prvog mjerenja, odnosno do početka drugog mjerenja 6 sati poslije operacije, moglo bi se tumačiti farmakokinetičkim svojstvima pregabalina. Naime, prosječno poluvrijeme eliminacije lijeka iz organizma bubregom je oko 6,3 sati. S obzirom na to da je primjenjivana jednokratna preoperativna doza, može se smatrati da pola koncentracije lijeka više nije dovoljno učinkovita, tj. da nema razlike u odnosu na placebo pripravak. Međutim, istražujući učinkovitost pregabalina u sprječavanju postoperativne boli nakon alveotomija umnjaka u lokalnoj anesteziji Cheung i suradnici zaključuju da i doza od 75 mg pokazuje dovoljnu analgetsku učinkovitost. Štoviše, preporučuju 75 mg pregabalina 1 sat postoperativno radije nego preoperativno. U ovom istraživanju je zahvat alveotomije umnjaka izveden u svega 8 pacijenata, 6 u placebo i 2 u pregabalinskoj skupini. Operativno polje kod alveotomija je u velikoj većini slučajeva manje od onoga kod cista, vestibuloplastika i operacija sinusa te je za očekivati da bi 75 mg pregabalina bila zadovoljavajuća analgetska doza kod alveotomija. Osim razlike u ordiniranoj dozi, naše istraživanje se provodilo u općoj endotrahealnoj anesteziji. Pri tom postupku ne treba zanemariti analgetski učinak Fentanyla i deksametazona. Fentanyl je sintetski opioid s kliničkim potencijalom od 50 do 100 puta većim od morfija. Početak djelovanja nastupa brzo, a trajanje je kratko. Kod ljudi, pojedinačna intravenska doza od 0,5 do 1 mg/70 kg tjelesne težine odmah izaziva izraženo stanje operativne analgezije, a trajanje analgezije najvišeg učinka je približno 30 minuta. Svi lijekovi djelovanja sličnog morfiju oslobađaju od boli, uzrokuju respiratornu depresiju, povraćanje, konstipaciju, fizičku ovisnost, određene vagalne učinke i različite stupnjeve sedacije. Međutim, Fentanyl se razlikuje od morfija ne samo po kratkotrajnom djelovanju nego i po nedostatku emetičkog djelovanja. Prema tomu, jasno je da je Fentanyl svoje analgetsko djelovanje završavao najkasnije 1 do 2 sat nakon našeg

operativnog zahvata. Infiltraciju lokalnim anestetikom, u ovom slučaju lidokainom, vršili smo na samom početku operativnog zahvata tako da se prestanak njegovog djelovanja očekivao najdalje 2 sata nakon aplikacije. Uzevši u obzir duljinu samog zahvata, to bi značilo da njegovo djelovanje prestaje od 0,5 do 1,5 sata nakon prosječno dugog oralnokirurškog zahvata. U placebo skupini je prosječna duljina zahvata iznosila 49,58 minuta dok je u pregabalinskoj ona bila 54,71 minuta.

Jacobsson smatra deksametazon ajduvantnim sredstvom u analgeziji. Waldron i suradnici meta analizom utvrđuju njegova analgetska svojstva 2 i 24 sata nakon operacije te manju potrebu za dodatnim postoperativnim analgetikom. Učinak jednokratne doze djeluje prema naputku proizvođača⁶⁰ od 24 do 48 sati. Osim toga, često ga koristimo kao antiedematozno sredstvo jer se nakon svakog oralnokirurškog zahvata očekuje određeni stupanj edema. Svaki edem i oteklina izaziva određeni stupanj rastezanja tkiva koji ovisi o njegovom elasticitetu. Za očekivati je da veće rastezanje tkiva izaziva i veći stupanj bolnosti istoga. Ovisno o tjelesnoj masi pacijenta, u našem istraživanju korištene su doze od 16 do 20 mg intraoperativno, jednokratno.

Dakle, uzevši u obzir djelovanje Fentanyla i lokalnog anestetika, a zanemarujući utjecaj deksametazona, jer su svi pacijenti u obje skupine dobili navedenu dozu prema tjelesnoj težini, prvo nastupanje postoperativnih bolnih senzacija i pacijentov zahtjev za dodatnom analgezijom (*rescue* analgetik) trebalo bi očekivati oko 1 do 2 sata nakon završetka operativnog zahvata.

S druge strane, količina infiltriranog lokalnog anestetika je manje-više slična kod zahvata u lokalnoj i općoj endotrahealnoj anesteziji. Međutim, alveotomija umnjaka u našem istraživanju učinjena je kod šest pacijenata u placebo skupini i dva u pregabalinskoj skupini. Zbog razlike u broju pacijenata u dvama istraživanjima kao i navedenih razlika u postupcima nije suvislo uspoređivati ih i donositi zaključke na osnovu te usporedbe. Hill i suradnici su pokazali analgetski učinak 300 mg pregabalina ordiniranog nakon alveotomije umnjaka također u lokalnoj anesteziji. Doza od 50 mg nije se razlikovala od placeba dok je 300 mg pregabalina imalo duži analgetski učinak od 400 mg ibuprofena. Osim što se koncept njihovog istraživanja razlikuje od našeg, zaključuju da je analgetski statistički značajna razlika najviše izražena između 7 i 10 sati nakon operacije. Naposljetku, navode da je 300 mg doza pregabalina praćena većom učestalošću neželjenih učinaka vrtoglavice i pospanosti što u našem istraživanju nije zabilježeno niti u jednom od 35 slučajeva. Cillo i suradnici su koristili kombinaciju 150 mg pregabalina i 400 mg celekoksiba jednokratno prije ortognatskog zahvata te uočili analgetski učinak i smanjenju potrebu za opioidnim pripravkom postoperativno. Sličnost tog istraživanja

s našim leži u činjenici da su zahvati u oba vršeni u općoj endotrahealnoj anesteziji. Međutim, s obzirom na to da se uz pregabalina davao i celekoksib, teško je razlučiti i pripisati zasebni analgetski učinak jednom od njih. Istraživanje JH Kima i suradnika se bavilo analgetskim učinkom pregabalina kod septorinoplastike. S obzirom na to da se radi o zahvatu koji je regionalno inervacijski sličan oralnokirurškim zahvatima smatramo da se može adekvatno usporediti s našim istraživanjem. Primijenjene su dvije doze od 150 mg pregabalina, jedna preoperativno i druga 12 sati postoperativno. Vrijednosti verbalne numeričke skale boli su bile statistički značajno niže u pregabalinskoj skupini i to u razdoblju prvih 12 sati nakon operacije. Nakon toga nije bilo značajne razlike. Demirhan i suradnici su dozi 300 mg preoperativnog pregabalina dodali i 8 mg deksametazona i postigli bolji analgetski učinak te smanjenu potrošnju opioda kod rinoplastike. Sagit navodi da su jednokratne doze 75 mg i 150 mg dovoljne za smanjene vrijednosti VAS i potrebu za dodatnim postoperativnim analgetikom. Uspoređujući naše rezultate s navedenima, mogu se uočiti sličnosti, ali i različitosti rezultata. Također se može postaviti pitanje ima li uopće smisla ponavljati postoperativno pregabalina, tj. u kojoj dozi i u kojem vremenu. Već smo istaknuli da poslije 6 postoperativnog sata postoje nešto veće VAS vrijednosti placebo skupine u odnosu na pregabalinsku skupinu koje doduše nisu statistički značajne. Hipotetski možemo razmatrati moguće povećanje i/ili dodatne doze pregabalina postoperativno. U tom smislu u obzir dolaze dva, odnosno tri terapijska scenarija. Jedan bi bio da se jednokratna preoperativna doza povisi na 300 mg kao što su to primijenili Demirhan, Allimian i Hill i dobili afirmativne rezultate. Engelman predlaže najmanju početnu dozu od 225 do 300mg primjerice, dok White s dozom od 300 mg osim sedacijskog učinka ne nalazi i analgetskog. Međutim, povišena jednokratna preoperativna doza, osim što je pokazala varijabilni i gotovo sličan učinak dozi od 150 mg, donosi i rizik od mogućih nuspojava što je istaknuto u kronološki posljednjem citiranom istraživanju Mishriky i suradnika. Drugi terapijski scenarij bio bi da se nakon početne doze od 150 mg postoperativno nastavi s određenom dozom i u određenom broju ponavljanja. Prema sada dostupnoj literaturi nema izričito jasnih preporuka koja bi to doza bila i koliko dugo. Singla i suradnici nisu dokazali analgetsku superiornost pregabalina u odnosu na placebo kada su primjenjivali 150 mg preoperativno i 300 mg/dan postoperativno na tri različita kirurška modela. Niti jedan kirurški model nije bio u području glave i vrata. Međutim, preoperativna i postoperativna 150 mg-doza pregabalina pokazala se jednako učinkovitom kod lumbalne laminektomije kao i celekoksib⁶⁶. Već smo naveli da su Kim i suradnici postigli pozitivan analgetski učinak s preoperativnom i postoperativnom 150 mg-dozom pregabalina, ali je statistički značajan rezultat postignut do 12 sati nakon operacije. Treći scenarij bi bio da se udvostruči početna preoperativna doza, odnosno

da bude 300 mg, a onda da se nastavi s dozom od 150 mg u različitim vremenskim okvirima. Taj princip predlažu Schmidt i suradnici. Naime, predlažu 300 mg pregabalina najmanje 2 sata prije zahvata te nastavak dnevne doze 2 puta po 150 mg i to u trajanju od 1 do 14 dana. Duljina davanja analgetika ovisi o očekivanoj težini zahvata i intenzitetu postoperativne boli. Ako je očekivani intenzitet boli i duljina njezinog trajanja dulja kao kod primjerice torakotomija, onda bi pregabalin trebalo davati dulje. Ipak, ne navode što i kako s manjim i kraćim kirurškim zahvatima. Razmatraju, pozivajući se na farmakokinetička svojstva pregabalina, da bi pregabalin trebalo davati 8 sati preoperativno jer je to vrijeme potrebno da postigne vršne koncentracije u cerebrospinalnom likvoru.

Nakon statistički značajne razlike u VAS vrijednostima do prvih 6 sati postoperativno, prosječna razlika u VAS vrijednostima postaje statistički neznčajna. Prosječni VAS 6 u placebo skupini je 0,1 veći od onoga u pregabalinskoj skupini, prosječni VAS 12 u placebo skupini je za 0,7 veći, a prosječni VAS 24 za 0,56 od mjerenja u pregabalinskoj skupini. Smatra se da nakon što VAS vrijednosti porastu iznad 3 pacijenti nužno traže analgetik, odnosno da nakon te vrijednosti bez analgetika teško podnose bol. Sve prosječne vrijednosti VAS 6, VAS 12 i VAS 24 u obje skupine su bile ispod 3. Većina pacijenata u placebo skupini (18 od 28, tj. 64,3 %) koji su tražili postoperativni NSAIL (Voltaren, Ketonal) to su učinili rano, tj. u roku prvog postoperativnog sata. S druge strane, 6 pacijenata u pregabalinskoj skupini je zatražilo dodatni analgetik unutar 1 sata nakon operacije. Osim što ih je nominalno samo trećina u odnosu na placebo skupinu unutar prvog sata postoperativno, pregabalinska skupina je prosječno u najranijem periodu promatranja imala prosječno manje vrijednosti VAS od placebo skupine. Desetoro pacijenata iz placebo skupine ih je zatražilo analgetik u nekom kasnijem periodu dok ih je u pregabalinskoj skupini bilo 13. Nešto veći broj u pregabalinskoj skupini vjerojatno odgovara slabljenju djelovanja pregabalina. U obje skupine najviše ih je zatražilo samo jedan postoperativni analgetik, u placebo skupini 14, u pregabalinskoj skupini 11.

U kasnijem periodu praćenja većina je pacijenata osim placeba i pregabalina pod utjecajem jednog od primjenjivanog NSAIL. Naime, vidljivo je iz rezultata da je u placebo skupini čak 28 pacijenata zatražilo jednom ili više puta analgetik, a u pregabalinskoj skupini njih 19. Iz navedenog se može ustvrditi da je postignut i drugi zacrtani cilj istraživanja da je pregabalinom smanjena količina i potreba za postoperativnim uzimanjem analgetika.

Više od polovice u svakoj od tih podskupina (14 u placebo i 11 u pregabalinskoj) bilo je adekvatno analgetski zbrinuto samo s jednim analgetikom u prva 24 postoperativna sata. NSAIL primijenjeni u hospitaliziranim uvjetima intravenski počinju rano s djelovanjem i

postizu zadovoljavajuću analgeziju najmanje sljedećih 4 do 6 sati. S obzirom na to da pregabalin i NSAIL djeluju na različitim ciljnim mjestima, razumljivo je da i ako pregabalin u izabranoj dozi nije djelovao dovoljno analgetski, djelovao je adicijski s NSAIL te se zato može smatrati odgovornim što je do kraja 24-satne opservacije zadržana razlika u prosječnim VAS vrijednostima. Doduše, ona je prestala biti statistički značajna 6 sati postoperativno vjerojatno zbog spomenutih farmakokinetičkih svojstava.

Još važnije od dosada navedenoga jest podatak da šesnaestero pacijenta u pregabalinskoj skupini uopće nije zatražilo postoperativni analgetik. To znači da je jednokratna preoperativna doza od 150 mg bila vremenski i količinski dovoljna kako bi pacijenta držalo u adekvatnom analgetskom stanju. Zašto ta ista doza nije bila učinkovita kod preostalih pacijenata te su trebali dodatni analgetik? Moguće je da je zbog njihove tjelesne mase bila potrebna veća doza, po Schmidtu 300 mg, ili je bilo bolje ponoviti postoperativno još jednom ili dva puta dozu od 150 mg kako smo već naveli ranije u raspravi.

Njih osmero u placebo skupini nije zatražilo postoperativni analgetik. S obzirom na to da nijedan pacijent prije zahvata nije imao spoznaju koji od dva pripravka dobiva, moguće da je dio njih, konkretno 8, bilo doista uvjereno da su dobili analgetik koji će biti i djelotvoran. S obzirom na to da smo ranije naveli da je postoperativno djelovanje Fentanyla i lidokaina u lokalnoj infiltraciji kratka, ostaje i mogućnost je da je deksametazon djelovao dovoljno analgetski u prva 24 sata, kako zaključuje i Waldron u meta-analizi o učinkovitosti deksametazona u postoperativnoj analgeziji.

Gotovi svi oralnokirurški zahvati kod pacijenata uključivali su manipulaciju mekog i koštanog tkiva. Jedino su tri zahvata uključivala samo mekotkivnu kirurgiju, konkretno uklanjanje benignih tumora. Prema toj distribuciji jasno je da oralnokirurški zahvati spadaju u koštano-mekotkivnu kirurgiju te bi ih shodno tomu trebalo možda uspoređivati sa sličnim zahvatima u drugim kirurškim grana. Kod oralnokirurških zahvata^{64,65,75} postignuti su pozitivni rezultati s različitim dozama, najmanje 75 mg, a najviše 300 mg. U istraživanjima pregabalina na zahvatu septorinoplastike^{76,77,78} također su imala afirmativne zaključke s dozama od 75 do 300 mg. Zahvati u abdominalnoj kirurgiji većinom daju pozitivne rezultate s najmanje 150 mg preoperativno^{67,69}, kao i one u ginekologiji⁶⁸. Međutim, Singla i suradnici su jedini koji su istraživali učinak pregabalina na tri različita kirurška modela: operaciji ingvinalne hernije, elektivnoj totalnoj artroplastici koljena i histerektomiji. Pregabalin je ordiniran u preoperativnoj dozi od 150 mg i postoperativno 300 mg/dan, ali nije imao statistički značajan rezultat u odnosu

na placebo. Dakle, iz ovog relativno malog uzorka različitih istraživanja vidljivo je da ipak nema značajnih razlika u usporedbi mekotkivnih i koštano-mekotkivnih zahvata.

U istraživanju je korištena vizualna analogna skala za kvantifikaciju postoperativne boli. To je i najčešće korištena skala boli^{67-69,71,72,74,78}, međutim u ranom postoperativnom periodu nakon zahvata izvršenih u općoj endotrahealne anesteziji postoji objektivno otežana komunikacija s pacijentom zbog pospanosti i zamućenog vida. Posljedica je to medikamenata korištenih u anesteziološkoj tehnici, njihovih nuspojava, ali i antibiotske masti aplicirane na konjunktivu oka u protektivne svrhe. U takvim okolnostima postoji vjerojatnost nepreciznog označavanja na skali od 0 do 10 (100 mm). Iz navedenih razloga nam se čini da bi u ponovljenom postupku bilo praktičnije i prikladnije koristiti numeričku skalu koju je koristila nekolicina drugih autora^{65,73,76,77}. U određenom broju pacijenata, koje nismo nažalost brojčano evidentirali, liječnik ili medicinska sestra u službi nisu inzistirali, zbog pospanosti pacijenta, na njegovom označavanju bolnosti na skali, već je verbalno upitan o jačini bolnosti, a potom bi službena osoba numerički označila i upisala vrijednost. Ponajviše se ovakav način unosa obavljao u najranijem postoperativnom periodu kada je postignuta statistički značajna razlika između dviju ispitivanih skupina. Ipak, vjerujemo da ovakav način unosa nije značajno utjecao na konačan prosječan iznos VAS vrijednosti i pripadajuće standardne devijacije.

Verbalna skala zbog svoje površnosti i relativno nejasnih granica između stupnjeva odnosno razreda bolnosti nije dolazila u obzir, iako su ju Paech i suradnici koristili u svom istraživanju. Moguće je da su zbog upravo spomenute skale u svom istraživanju na manjim ginekološkim zahvatima dobili negativne rezultate. Doduše, koristili su jednokratnu preoperativnu dozu pregabalina od 100 mg.

Pregabalin je registriran i kao anksiolitik. To svojstvo lijeka uz standardnu preoperativnu premedikaciju može biti vrlo korisno s obzirom na to da svi kirurški pacijenti prije operacije osjećaju određenu vrstu nemira i straha. Robleda i suradnici ispitivali su povezanost preoperativnog emocionalnog statuta i intenziteta postoperativne dobi u ortopediji i traumatologiji. Anksioznost je bila prisutna u 72 % slučajeva te je bila rizični faktor za nastanak umjerene do jake postoperativne boli. Dao J i suradnici su također ustvrdili pozitivan odnos vrijednosti preoperativne anksioznosti i stupnja postoperativne boli kod pacijenata podvrgnutim zahvatima u implantologiji. Većina naših pacijenata kao premedikaciju dobivaju midazolam, manji dio diazepam. 150 mg pregabalina moglo bi pridonositi smanjenju preoperativne anksioznosti uz standardnu premedikaciju, a samim time i indirektno utjecati na stupanj postoperativne boli. Ipak, White i suradnici smatraju da pregabalin ne smanjuje značajno

preoperativnu anksioznost niti postoperativnu bol, ali je povećava perioperativnu sedaciju proporcionalno veličini doze. U navedenom istraživanju koristili su preoperativne doze od 75 do 300 mg.

Postoperativna mučnina i povraćanje najčešće su nuspojave nakon kirurških zahvata. Određeni pacijenti su skloniji tim nuspojavama: ženski spol, pretili pacijenti i oni koji su već imali to iskustvo. Također, nakon određenih vrsta zahvata postoperativna mučnina i povraćanje javljaju se češće (oftalmološki i ginekološki zahvati te tonzilektomije). Manje učestalo se navedene smetnje javljaju nakon oralnokirurških zahvata, kada osim kemijskih supstanci u sklopu opće anestezije, progutana krv i sekreti uzrokuju jaki gastrični refleks⁴². Kemoreceptorska *trigger* zona u mozgu sadrži receptore za serotonin, histamin, muskarinski acetilkolin i dopamin. Stimulacija navedene zone dovodi do povraćanja. U našem istraživanju zabilježene su ukupno tri slučaja nuspojava, dvije u placebo skupini (5,6 %) i jedna u pregabalinskoj skupini (2,9 %). U placebo skupini prva se odnosila na postoperativnu vrtoglavicu i pospanost. U drugom slučaju radilo se o vrtoglavici. Pacijent u pregabalinskoj skupini žalio se na vrtoglavicu i pospanost. Iako se radi o maloj učestalosti nuspojava u obje skupine, zaključujemo da su one bile dvostruko češće u placebo skupini. Singla i Mathiesen primijetili su pak suprotno od nas. Veća učestalost vrtoglavice javila se u pregabalinskoj skupini iako je i doza pregabalina u njihovim istraživanjima bila veća. Hill je na istraživanju u lokalnoj anesteziji uočio veću učestalost vrtoglavice, pospanosti i povraćanja kod doze od 300 mg, što kod nižih doza nije bio slučaj.

Inače, najčešće opisane nuspojave kod uzimanja pregabalina su pospanost i omaglica, tj. zamućeni vid⁶⁰. Znatian dio tih nuspojava odnosi se na duže trajanje terapije pregabalinom, a dobar dio može biti povezan i s interakcijom s drugim lijekovima koje pacijent istodobno koristi. U ovom istraživanju zabilježena je samo pospanost, ali ne i omaglica koju su uočili Demirhan i Paech. Također, nismo zabilježili da se netko od pacijenata žalio na mučninu ili nagon na povraćanje (POMP). Alimian je uočio češću incidenciju mučnine u placebo skupini. Bafna i Kim nisu uočili razlika u učestalosti POMP između placebo i pregabalinske skupine. Međutim, pacijenti u istraživanjima posljednja dva autora nisu dobivali postoperativno opioide dok je to bio slučaj u istraživanju Alimiana i suradnika. U preglednom radu Dauri tvrdi da se ne čini da pregabalin smanjuje učestalost POMP. Engleman je suprotnog mišljenja, češća je pojava vrtoglavice i omaglice kod pregabalina koji također smanjuje učestalost POMP. Zhang i Tiipana zaključuju da pregabalin smanjuje potrošnju opioida postoperativno kao i njihove neželjene učinke poput mučnine i nagona na povraćanje. Intenzitet boli u oralnokirurškim

zahvatima najčešće nije takav da bi zahtijevao korištenje opioidnih pripravaka. Tako ni u jednom slučaju ovog istraživanja nismo posegnuli za opioidnim pripravkom, već se dovoljna analgezija postizala pripravkom NSAIL (diklofenak ili ketoprofen). To očito objašnjava izostanak POMP.

6. ZAKLJUČCI

1. Pregabalin u jednokratnoj preoperativnoj dozi od 150 mg smanjuje akutnu postoperativnu bol kod pacijenata podvrgnutim elektivnom oralnokirurškom zahvatu u općoj endotrahealnoj anesteziji. Naročito se odnosi na prvih 6 postoperativnih sati. Nakon toga razlika postoji, ali nije statistički značajna u odnosu na placebo.
2. Broj postoperativnih analgetika, gledano kvantitativno, značajno je manji kod pacijenata koji su primili 150 mg pregabalina prije zahvata. Također, pacijenti koji su primili placebo znatno su ranije tražili prvi analgetik nego oni koji su dobili pregabalin.
3. Pregabalin u preoperativnoj dozi od 150 mg se čini sigurnim za primjenu u muldimodalnom analgetskom modelu. Incidencija nuspojava je niska, međutim, ne može se na osnovu ovog istraživanja ustvrditi ima li pregabalin potencijal u smanjenju najčešćih nuspojava nakon opće endotrahealne anestezije.
4. Mjerenje intenziteta boli vizualnom analognom skalom u ovom istraživanju ponekad se činio otežanom zbog pospanosti pacijenta te bi stoga u budućem istraživanju bilo adekvatnije i jednostavnije koristiti numeričku skalu za bol.
5. Nameće se potreba za daljnjim istraživanjem ovog lijeka na oralnokirurškom modelu, ponajprije vezano za doziranje, ali i za anksiolitička svojstva kao pomoćnim sredstvom u perioperativnom razdoblju.

7. LITERATURA

1. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician*. 2001; 63(10): 1979-84.
2. Cohen SP, Christo PJ, Moroz L. Pain management in trauma patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004; 83: 142-161.
3. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983; 306:686-8.
4. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988; 33:289-90.
5. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: 1130-1136.
6. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116(2):248-73.
7. Apfelbaum JL, Silverstein JH, Chung FF, Connis RT, Fillmore RB, Hunt SE, Nickinovich DG, Schreiner MS, Silverstein JH, Apfelbaum JL, Barlow JC, Chung FF, Connis RT, Fillmore RB, Hunt SE, Joas TA, Nickinovich DG, Schreiner MS; American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. Practice guidelines for postanesthetic care: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology*. 2013; 118(2): 291-307.
8. Duquesnoy B, Allaert FA, Verdoncq B. Psychosocial and occupational impact of chronic low back pain. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998; 65(1):33-40.
9. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M i suradnici. Bol- uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada. 2011.
10. Grahek N. Feeling pain and being in pain. London: A Bradford Book, The MIT press. 2007.
11. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci*. 2003; 26(6): 303-7.
12. McMahon SB. Inflammatory mediators and modulators of pain u *Textbook of Pain* Mc Mahon SB and Koltzenburg M. London: Churchil Livinstone. 2006.
13. Lima, D. Ascending Pathways: Anatomy and Physiology. U Basbaum, A. i Sur., (Eds), *The Senses: A Comprehensive Reference*. London: Elsevier. 2007.
14. Dostrovsky JO. Role of thalamus in pain. *Prog Brain Res*. 2000;129:245-57.

15. Devor M. Pain, cortex and consciousness. *Behavioral and Brain Sciences*. 2007; 30(1) 89-90.
16. Searle RD, Bennett. Pain assessment. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2007; 9(1):13-15.
17. Coll AM, Ameen JR, Mead D. Postoperative pain assessment tools in day surgery: literature review. *J Adv Nurs*. 2004; 46(2): 124-33.
18. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technology Assessment*. 1998; 2: 1-4.
19. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. 2011; 152(10): 2399-404.
20. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis*. 1978; 37(4): 378-81.
21. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review *J Pain Symptom Manage*. 2011; 41(6):1073-93.
22. Maxwell C. Sensitivity and accuracy of the visual analogue scale: a psychophysical classroom experiment. *Br J Clin Pharmacol*. 1978; 6: 15-24.
23. Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain*. 1975; 1(4): 379-84.
24. Briggs M, Dean KL. A qualitative analysis of the nursing documentation of post-operative pain management. *J Clin Nurs*. 1998; 7(2): 155-63.
25. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2: 185-195.
26. Kremer E, Atkinson JH, Igneizi RJ. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain*. 1981; 10: 241-248.
27. Huskisson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol*. 1982; 9: 768-769.
28. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965; 150(3699): 971-9.
29. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am*. 1999; 79(2): 231-52.
30. Kehlet H, Wilkinson RC, Fischer HB, Camu F; Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007; 21(1):149-59.
31. White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008; 9(1): 76-82.

32. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22(5): 588-93.
33. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971; 231(25):232-5.
34. Buvanendran A, Reuben SS. COX-2 inhibitors in sports medicine: utility and controversy. *Br J Sports Med.* 2006; 40(11):895-6.
35. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013; 21(3):201-32.
36. Chandrasekharan NV¹, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(21):13926-31.
37. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija.* Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga. 2006.
38. Qi DS, May LG, Zimmerman B, Peng P, Atillasoy E, Brown JD, Cooper SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of acetaminophen 1000 mg versus acetaminophen 650 mg for the treatment of postsurgical dental pain. *Clin Ther.* 2012; 34(12): 2247-2258.
39. Cherny NI. Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. *Drugs.* 1996; 51(5): 713-37.
40. Stein C, Millan MJ, Yassouridis A, Herz A. Antinociceptive effects of mu- and kappa-agonists in inflammation are enhanced by a peripheral opioid receptor-specific mechanism. *Eur J Pharmacol.* 1988; 155(3):255-64.
41. HALMED. Uputa o lijeku: Fentanyl [Internet]. [nepoznato mjesto]: HALMED; 2013 [pristupljeno 10. veljače 2015.]. Dostupno na: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-602.pdf>.
42. Miloro M, Ghali GE, Larsen P, Waite P. *Peterson's principles in oral and maxillofacial surgery.* Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House-USA. 2012.
43. Choi S, Rodseth R, McCartney CJ. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2014; 112(3):427-39.
44. Abdallah FW, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013; 110(6): 915-25.

45. McCarthy GC1, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010; 70(9): 1149-63.
46. Malamed SF. *Handbook of Local Anesthesia*. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby. 2004.
47. Christensen J, Matzen LH, Vaeth M, Wenzel A, Schou S. Efficiency of bupivacaine versus lidocaine and methylprednisolone versus placebo to reduce postoperative pain and swelling after surgical removal of mandibular third molars: a randomized, double-blinded, crossover clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 71(9): 1490-9.
48. Salerno A, Hermann R. Efficacy and safety of steroid use for postoperative pain relief. Update and review of the medical literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88(6): 1361-72.
49. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka: Deksametazon [Internet]. [nepoznato mjesto]: HALMED; 2013 [pristupljeno 9. veljače 2015.]. Dostupno na: http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-13-02-254_.pdf.
50. Jakobsson J. Preoperative single-dose intravenous dexamethasone during ambulatory surgery: update around the benefit versus risk. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23(6): 682-6.
51. De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2011; 115(3): 575-88.
52. Waldron NH1, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013; 110(2): 191-200.
53. Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management. *J Opioid Manag*. 2013; 9(5): 379-88.
54. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic $\alpha 2$ agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012; 116(6): 1312-22.
55. De Oliveira GS, Bialek J, Fitzgerald P, Kim JY, McCarthy RJ. Systemic magnesium to improve quality of post-surgical recovery in outpatient segmental mastectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Magnes Res*. 2013; 26(4): 156-64.
56. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 2029-73.

57. Chizh BA, Gohring M, Troster A, Quartey, Gk, Schmelz M, Koppert W. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* 2007; 98: 246-54.
58. Hayashida K, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*. 2007; 106(3): 557-62.
59. Alonso-Ezpeleta O, Martin PJ, Lopez-Lopez J, Castellanos-Cosano L, Martin-Gonzalez J, Segura-Egea JJ. Pregabalin in the treatment of inferior alveolar nerve paraesthesia following overfilling of endodontic sealer. *J Clin Exp Dent*. 2014; 6(2): e197-202.
60. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka: Lyrica [Internet]. [nepoznato mjesto]: HALMED; 2013 [pristupljeno 9. veljače 2015.]. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-252.pdf>.
61. Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more "pharmaceutically elegant" gabapentin?. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005; 3: 274-87.
62. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005; 65:111-8.
63. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004; 45 (Suppl 6): 13-8.
64. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathé H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain*. 2001; 5: 119-24.
65. Cheung CW, Choi WS, Leung YY, Lui F, Fu Ng JK, Hei-Ho AM, Irwin MG. A double-blind randomized crossover study to evaluate the timing of pregabalin for third molar surgery under local anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 70: 25-30.
66. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg*. 2006; 103(5): 1271-7.
67. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2008; 101: 700-4.
68. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain*. 2008;134(1-2):106-12.

69. Cabrera Schulmeyer MC, de la Maza J, Ovalle C, Farias C, Vives I. Analgesic effect of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2010; 20 (12): 1678-81.
70. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anaesth Analg*. 2007; 105: 1449-53.
71. Alimian M, Imani F, Hassani V, Rahimzadeh P, Sharifian M, Safari S. Effects of single-dose pregabalin on postoperative pain in dacryocystorhinostomy surgery. *Anesth Pain Med*. 2012; 2(2): 72-6.
72. Wei LA1, Davies BW, Hink EM, Durairaj VD. Perioperative pregabalin for attenuation of postoperative pain after eyelid surgery. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2015; 31(2): 132-5.
73. Singla NK, Chelly JE, Lionberger DR, Gimbel J, Sanin L, Sporn J, Yang R, Cheung R, Knapp L, Parsons B. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models. *J Pain Res*. 2014; 8: 9-20.
74. Bafna U, Rajarajeshwaran K, Khandelwal M, Verma AP. A comparison of effect of preemptive use of oral gabapentin and pregabalin for acute post-operative pain after surgery under spinal anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014; 30(3): 373-7.
75. Cillo JE Jr, Dattilo DJ. Pre-emptive analgesia with pregabalin and celecoxib decreases postsurgical pain following maxillomandibular advancement surgery: a randomized controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72(10): 1909-14.
76. Demirhan A, Tekelioglu UY, Akkaya A, Bilgi M, Apuhan T, Karabekmez FE, Bayir H, Kurt AD, Kocoglu H. Effect of pregabalin and dexamethasone addition to multimodal analgesia on postoperative analgesia following rhinoplasty surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2013; 37(6): 1100-6.
77. Kim JH, Seo MY, Hong SD, Lee J, Chung SK, Kim HY, Dhong HJ. The efficacy of preemptive analgesia with pregabalin in septoplasty. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014; 7(2): 102-5.
78. Sagit M, Yalcin S, Polat H, Korkmaz F, Cetinkaya S, Somdas MA. Efficacy of a single preoperative dose of pregabalin for postoperative pain after septoplasty. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(2): 373-5.
79. White PF, Tufanogullari B, Taylor J, Klein K. The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: A dose-ranging study. *Anesth Analg*. 2009; 108 (4): 1140-5.

80. Narita N, Kumar N, Cherkas PS, Chiang CY, Dostrovsky JO, Coderre TJ, Sessle BJ. Systemic pregabalin attenuates sensorimotor responses and medullary glutamate release in inflammatory tooth pain model. *Neuroscience*. 2012; 218: 359-366.
81. Hummig W, Machado Kopruszinski C, Chichorro JG. Pregabalin reduces acute inflammatory and persistent pain associated with nerve injury and cancer in rat models of orofacial pain. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014; 28(4): 350-9.
82. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007; 20: 456-72.
83. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg*. 2007; 104 (4): 1545-56.
84. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sbato AF. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets*. 2009; 10 (8): 716-33.
85. Moore RA, Straue S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (3): broj članka CD007076.
86. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta analysis. *Br J Anaesth*. 2011; 106(4): 454-62.
87. Engelman E, Cateloy F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55: 927-43.
88. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englasakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012; 115: 428-42.
89. Eipe N, Penning J. Postoperative respiratory depression associated with pregabalin: a case series and a preoperative decision algorithm. *Pain Res Manage*. 2011; 16(5): 353-356.
90. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*. 2013; 119(5): 1215-21.
91. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015; 114(1):10-31.
92. Robleda G, Sillero-Sillero A, Puig T, Gich I, Baños JE. Influence of preoperative emotional state on postoperative pain following orthopedic and trauma surgery. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014; 22(5): 785-791.

93. Dao J, Zhang J, Song G, Xin Q. Effect of preoperative anxiety level on postoperative pain sensation in patients receiving implant denture for partial edentulism. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2014; 34(4): 528-31.
94. Mathiesen O, Jørgensen DG, Hilsted KL, Trolle W, Stjernholm P, Christiansen H, Hjortso NC, Dahl JB. Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55(3): 297-305.
95. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato AF. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets*. 2009; 10(8): 716-33.

Istraživački obrazac korišten u kliničkom ispitivanju

Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za kirurgiju lica čeljusti i usta KB Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6
Zagreb

ISTRAŽIVAČKI OBRAZAC

Ime i prezime:

Dob:

Spol:

Tjelesna masa:

Ranije bolesti:

- i. kardiovaskularne bolesti _____
- ii. bubrežne bolesti _____
- iii. jetrene bolesti _____
- iv. bolesti endokrinološkog sustava (šećerna bolest) _____
- v. kronična bolna stanja-neurološke bolesti _____
- vi. alergije (posebice na analgetike) _____

Konzumiranje analgetika kod bolova: DA (koje); NE

Raniji oralno kirurški zahvati: DA (koji i kada); NE

Vrsta predviđenog oralnokirurškog zahvata:

Ranije postojanje boli u području u kojem se vrši operativni zahvat i eventualni stupanj boli (VAS):

Lokalna anestezija (analgezija) prije zahvata:

Volumen infiltracije:

Koncentracija anestetika:

Količina Fentanyla u operativnom postupku:

Trajanje zahvata (minute):

Vrijednosti Vizualne Analogne Skale:

2 sata postoperativno: _____

6 sati postoperativno: _____

12 sati postoperativno: _____

24 postoperativno: _____

Postoperativna ("rescue") Analgezija:

vrsta NSAID _____

vrijeme prvog davanja postoperativno _____

količina _____

interval _____

Nuspojave nakon operativnog zahvata (uz svaku pojedinu navesti i kada se javila):

1. mučnina
2. povraćanje
3. pospanost
4. vrtoglavica
5. edemi ekstremiteta
6. zamućen vid
7. promjene raspoloženja
8. suhoća u ustima
9. ostale nuspojave koje nisu gore navedene

Josip Biočić rođen je 30. srpnja 1979. godine u Pakracu, Republika Hrvatska. Osnovnu školu od 1985. do 1991. godine pohađao je u Pakracu, a od 1991. do 1993. godine u Božjakovini. Prirodoslovno-matematičku gimnaziju pohađao je od 1993. do 1996. godine u Sesvetama, potom nastavlja školovanje u United World College of the Adriatic u Duinu, Italija. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 1998. godine te diplomira 2004. godine. Pripravnički staž obavlja u KB Dubrava i DZ Črnomerec, a specijalizaciju iz oralne kirurgije od 2006. do 2009. godine. Poslijediplomski doktorski studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2006. godine. 2011. godine zapošljava se u svojstvu asistenta na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta. 2013. godine obranio je temu doktorskog rada pod nazivom „Učinak pregabalina u sprječavanju akutne postoperativne boli kod oralnokirurških zahvata“.

Znanstveni radovi objavljeni u CC časopisima:

Jokić D, Macan D, Perić B, Tadić M, Biočić J, Đanić P, Brajdić D. Ambulatory oral surgery: 1-year experience with 11680 patients from Zagreb district, Croatia. *Croat Med J.* 2013; 54(1): 49-54.

Dediol E, Manojlović S, Lončarić CT, Biočić J, Hat J. Inflammatory pseudotumor presenting as a facial swelling. *Coll Antropol.* 2012; 36 Suppl 2:143-6.

Brajdić D, Virag M, Manojlović S, Lukšić I, Frančeski D, Biočić J, Bosan-Kilibarda I, Zajc I, Macan D. Mucoepidermoid carcinoma misdiagnosed as palatal odontogenic infection: an overview on the differential diagnosis of palatal lesions. *Coll Antropol.* 2010;34(4):1473-9.

Siber S, Hat J, Brakus I, Biočić J, Brajdić D, Zajc I, Bošan-Kilibarda I, Macan D. Tonsillolithiasis and orofacial pain. *Gerodontology.* 2012;29(2):e1157-60.

Dediol E, Manojlović S, Biočić J, Frančeski D, Ivanac G. Facial artery pseudoaneurysm without evidence of trauma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(9):988-90.

Zajc I, Brajdić D, Biočić J, Bošan-Kilibarda I, Kopic V, Siber S, Macan D. The effect of tobacco use on oral health and dental readiness in the Croatian Army. *J Addict Dis.* 2011;30(2):159-68.

Biočić J, Macan D, Brajdic D, Manojlovic S, Butorac-Rakvin L, Hat J. Large erupting complex odontoma in a dentigerous cyst removed by a piecemeal resection. *Pediatr Dent.* 2010;32(3):255-9.

Šarac Z, Perić B, Filipović-Zore I, Čabov T, Biočić J. Follicular jaw cysts. *Coll Antropol.* 2010;34 Suppl 1:215-9.

Perić B, Biočić J, Macan D, Čabov T, Filipović Zore I. Displacement of a mandibular incisor. An Infrequent complication of mandibular fracture. Coll Antropol. 2011; 35: 945-947.

Radovi objavljeni u drugim časopisima:

Perić B, Čabov T, Biočić J, Kovač Z, Jokić D. Sinus lifting u implantoprotetskoj rehabilitaciji: prikaz slučaja. Medicina flumensis. 2010; 46(2):214-218.

Biočić J. Profilaksa bakterijskog endokarditis prema smjernicama AHA 2007. Hrvatski stomatološki vjesnik. 2010;2:11-12.

Kongresna priopćenja (sažeci) u CC časopisima:

Brajdić D, Macan D, Žabarović D, Biočić J. Implants in a patient with bilateral cleft lip and palate. EAO 18 th Annual Scientific Meeting. Abstracts u : Clinical Oral Implant Research. 2012; 23 (Suppl 7): 228.

Gabrić Pandurić D, Biočić J, Musić S, Macan D. Is titanium allergy a myth or reality? Clinical Oral Implants Research 2011; 22 (9): 1039.

Kongresna priopćenja u drugim časopisima:

Biočić J, Brajdić D, Žabarović D, Keser I, Macan D. Rekonstrukcija obostranog rascjepa usnice i nepca kao priprema za implantoprotetsku rehabilitaciju. Sažeci IX. kongresa Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i III. kongresa Hrvatskoga društva za oralnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora U: Acta Stomatologica Croatica. 2012 ; 46(1):76-91.

Đanić P, Biočić J, Manojlović S, Macan D. Cementoblastom mandibule. Sažeci IX. kongresa Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i III. kongresa Hrvatskoga društva za oralnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora U: Acta Stomatologica Croatica. 2012 ; 46(1):76-91.

Gabrić Pandurić D, Biočić J, Musić S, Macan D. Alergija na titan- mit ili stvarnost? Sažeci IX. kongresa Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i III. kongresa Hrvatskoga društva za oralnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora U: Acta Stomatologica Croatica. 2012 ; 46(1):76-91.

Biočić J, Žabarović D, Brajdić D, Đanić P, Macan D. Implantoprotetska terapija pacijenta s obostranim rascjepom usnice i nepca. Sažeci 4. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. U: Acta Stomatologica Croatica. 2011 ; 45(4):300-315.

Budimir J, Budimir V, Brajdić D, Biočić J, Đanić P, Macan D. Rano odbacivanje implantata. Sažeci 4. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. U: Acta Stomatologica Croatica. 2011 ; 45(4):300-315.

Miletić S, Grgurević J, Virag M, Biočić J, Brajdić D, Macan D. Masivno krvarenje iz nosa - pogreška ili komplikacija u implantologiji. Sažeci 4. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. U: Acta Stomatologica Croatica. 2011 ; 45(4):300-315.

Biočić J, Macan D, Brajdić D. Alergija na titan: stvarnost ili fikcija? Sažeci 3. međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. Acta Stomatologica Croatica. 2009 ; 43/4:330-349.

Biočić J, Macan D, Manojlović S, Hat J, Butorac-Rakvin L. Rijedak jedinstveno složeni odontom u nicanju kod djece povezan s odontogenom cistom. Sažeci 4. međunarodnog kongresa Hrvatskog stomatološkog društva HLZ-a. Acta Stomatologica Croatica. 2008 ; 42(4): 364-403.

Bosnić D, Padjen I, Cerovec M, Biočić J, Lukšić I, Potočki K, Barešić M, Bakula M, Smiljanić Lj, Šukara G, Mayer M, Sentić M, Mihelčić Čikeš N, Anić B. Osteitis mandibule u sklopu sindroma SAPHO-prikaz bolesnika. Reumatizam. 2011 ; 58: 170.

Nagrade:

Godine 2007. na Godišnjem sastanku Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju glave i vrata s izlaganjem Biočić J, Macan D: „Odontom u cisti“, prva nagrada „Primarijus Mikolji“ i titula specijalizanta godine 2007.

Godine 2008. na Godišnjem sastanku društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju glave i vrata s izlaganjem Biočić J, Perić B, Macan D: „Neobična komplikacija frakture mandibule - zub pomaknut iz frakturne pukotine“, prva nagrada „Primarijus Mikolji“ i titula specijalizanta godine 2008.

Knjige:

Urednik i prevoditelj hrvatskog izdanja: Galasso L, Favero GA. Atlas komplikacija i neuspjeha u dentalnoj implantologiji. Zagreb: Quintessence, Media ogled. 2013.

Urednik hrvatskog izdanja. Kokich V, Matthew D. Ortodontsko-kiruško liječenje impaktiranih zubi. Zagreb: Quintessence, Media ogled. 2014.